

**Octan uliprystalu (Esmya®)  
w leczeniu przedoperacyjnym  
umiarkowanych i ciężkich objawów  
mięśniaków macicy**

**Analiza ekonomiczna**



Warszawa

2014

**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o.  
ul. Królowej Marysieńki 11  
02-954 Warszawa  
tel. +48-22 593 93 00  
faks +48-22 64 22 354

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[REDACTED]

## **SPIS TREŚCI**

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	<b>3</b>
<b>SKRÓTY I AKRONIMY</b> .....	<b>5</b>
<b>STRESZCZENIE</b> .....	<b>7</b>
<b>1 CEL ANALIZY</b> .....	<b>8</b>
<b>2 METODY</b> .....	<b>9</b>
2.1 Strategia i technika analityczna.....	9
2.2 Komparatory.....	9
2.3 Perspektywa analizy.....	10
2.4 Horyzont czasowy.....	10
2.5 Model .....	10
2.6 Dane wejściowe do modelu .....	12
2.6.1 Populacja .....	12
2.6.2 Czas oczekiwania na zabieg .....	13
2.6.3 Udział typów zabiegu w operacjach .....	14
2.6.4 Zmiana między stanami zdrowia dla nasilenia krwawienia .....	16
2.6.4.1 Prawdopodobieństwo w pierwszych 3 miesiącach .....	16
2.6.4.2 Prawdopodobieństwo w dalszym horyzoncie czasowym .....	17
2.6.5 Powtórny zabieg.....	20
2.6.6 Ryzyko działań niepożądanych .....	21
2.6.7 Ryzyko zaprzestania leczenia .....	21
2.6.8 Prawdopodobieństwo menopauzy .....	21
2.6.9 Ryzyko zgonu.....	24
2.6.10 Koszty i zużycie.....	25
2.6.10.1 Koszty preparatu Esmya® .....	25
2.6.10.2 Koszty leków terapii uzupełniającej .....	25
2.6.10.3 Koszty podania .....	33
2.6.10.4 Koszty jednostkowe przedoperacyjne i pooperacyjne .....	33
2.6.10.5 Zużycie przedoperacyjne.....	34
2.6.10.6 Zużycie w okresie po operacji .....	34

2.6.10.7	Koszty operacji .....	35
2.6.10.8	Koszty powikłań operacji .....	35
2.6.10.9	Koszt działań niepożądanych .....	37
2.6.11	Użyteczności i dekrementy .....	41
2.6.11.1	Użyteczności stanów zdrowia .....	41
2.7	Analiza wrażliwości .....	44
2.8	Walidacja .....	47
<b>3</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>48</b>
3.1	Scenariusz podstawowy .....	48
3.2	Analiza wrażliwości .....	49
<b>4</b>	<b>OGRANICZENIA .....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>DYSKUSJA.....</b>	<b>53</b>
5.1	Metody i wyniki .....	53
5.2	Wyniki innych analiz .....	54
<b>6</b>	<b>WNIOSKI.....</b>	<b>55</b>
<b>7</b>	<b>ANEKS.....</b>	<b>56</b>
7.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	56
7.2	Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia .....	60
7.3	Wzór ankiety przesłanej do ekspertów klinicznych .....	66
7.4	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych .....	69
7.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	72
<b>SPIS TABEL .....</b>		<b>74</b>
<b>SPIS RYCIN .....</b>		<b>77</b>
<b>PIŚMIENNICTWO .....</b>		<b>78</b>

## **SKRÓTY I AKRONIMY**

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DDD	Zdefiniowana dawka dobową
EQ-5D	Kwestionariusz EQ-5D
GnRH	Gonadoliberyna
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OLS	Metoda najmniejszych kwadratów
PBAC	Skala oceny nasilenia krwawienia (ang. <i>Pictorial Blood Assessment Chart</i> )
PEARL I	Akronim badania octanu uliprystalu w porównaniu z leczeniem objawowym
PEARL II	Akronim badania octanu uliprystalu w porównaniu z analogiem GnRH
PEARL III	Akronim badania octanu uliprystalu III fazy z fazą przedłużoną
PID	Zapalenie narządów miednicy mniejszej
QALY	Rok życia skorygowany o jego jakość
RR	Ryzyko względne
SSRI	Selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny
TTO	Metoda handlowania czasem
UFS-QOL	Nazwa kwestionariusza oceny jakości życia u pacjentek z mięśniakami macicy (ang. <i>Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life</i> )

WHO

Światowa Organizacja Zdrowia

## **STRESZCZENIE**

### **Cel analizy**

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym [REDACTED].

### **Metody**

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. W modelu wyróżniono stany zdrowia ze względu na nasilenie krwawienia miesięczkowego. Dodatkowo wyróżniono stan zdrowia związany z operacją oraz stan zdrowia po histerektomii. Komparatorem dla octanu uliprystalu w analizie ekonomicznej była standardowa terapia. Zaniechano porównania z leuproreliną ze względu na brak refundacji tego leku w leczeniu mięśniaków macicy oraz ograniczone stosowanie z uwagi na uciążliwe działania niepożądane analogów gonadoliberyny. Analizę wykonano w horyzoncie do wystąpienia menopauzy. Dane do modelu dotyczące skuteczności leków oraz jakości życia pochodziły z badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej. Dane o zużyciu zasobów uzyskano od ekspertów. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i obwieszczenia Ministra Zdrowia. Wykonano przegląd systematyczny użyteczności i analiz ekonomicznych. Analizę wykonano z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ i pacjenta). Efekty i koszty dyskontowano zgodnie z wytycznymi AOTM.

### **Wyniki**

Zastosowanie preparatu Esmya® pozwala na uzyskanie dodatkowych [REDACTED] w horyzoncie czasowym analizy. [REDACTED]

[REDACTED] Wartość ICUR wyniosła [REDACTED] z perspektywy NFZ. Zmiana perspektywy nieznacznie zmieniła wartość ICUR na [REDACTED].

### **Wnioski**

Leczenie octanem uliprystalu jest efektywne kosztowo w porównaniu ze standardową terapią. Koszt uzyskania QALY jest mniejszy niż próg efektywności kosztowej określony ustawą.\*

### **Słowa kluczowe**

Octan uliprystalu, Esmya®, analiza kosztów-użyteczności, mięśniaki macicy

---

\* Próg wynosi 119 577 zł/QALY.

## 1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej refundacji octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym [REDACTED].

**Tab. 1**  
**Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.**

<b>Populacja</b>	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym, [REDACTED], z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy, zakwalifikowane do leczenia operacyjnego.
<b>Interwencja</b>	octan uliprystalu (dawkowany zgodnie z ChPL)
<b>Komparator</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• placebo</li><li>• leuprorelina*</li></ul>
<b>Wyniki</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li><li>• Koszty leczenia</li><li>• Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR)</li></ul>

\* Nie wykonano porównania z leuproreliną ze względu na brak refundacji leuproreliny w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy. Pełne uzasadnienie pominięcia leuproreliny zamieszczono w rozdziale 2.2.



## **2 METODY**

### **2.1 Strategia i technika analityczna**

Analizie nadano formę analizy kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*).

W analizie kosztów-użyteczności dla badanego problemu decyzyjnego wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę.

W interpretacji współczynnika użyteczności kosztów posłużono się granicą opłacalności ustaloną ustawą refundacyjną art. 12 pkt 13, tj. 3x Produkt Krajowy Brutto (PKB) na mieszkańca, wynoszącą obecnie 119 577 zł za QALY.

### **2.2 Komparatory**

Celem leczenia mięśniaków macicy jest zmniejszenie objawów. U pacjentek z łagodnymi objawami może to zostać osiągnięte poprzez zastosowanie leczenia farmakologicznego, tj. kwasu traneksamowego, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, wkładki domacicznej, doustnych leków antykoncepcyjnych. Stosowanie wymienionych leków u pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawów nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Tym samym w tej grupie pacjentek standardowym leczeniem jest przeprowadzenie operacji usunięcia mięśniaków (miomektomia) lub macicy (histerektomia). Typ zabiegu chirurgicznego (zwany dalej „zabiegiem”) jest zależny m.in. od rozmiarów mięśniaków oraz chęci posiadania dzieci.

W okresie poprzedzającym wykonanie zabiegu może być zastosowane leczenie farmakologiczne w celu zmniejszenia rozmiarów mięśniaków. Zmniejszenie mięśniaków zwiększa bezpieczeństwo i ułatwia zaplanowany zabieg. Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy zalecane leki u pacjentek oczekujących na zabieg to analogi gonadoliberyny (GnRH) oraz octan uliprystalu. Analogi GnRH często nie są stosowane u pacjentek przed planowanym zabiegiem ze względu na działania niepożądane. Wynikają one z mechanizmu działania leku, który wywołuje hipostrogenizm. Objawy tego stanu są zbliżone do występujących w okresie menopauzy, m.in. uderzenia gorąca, nadmierna potliwość. Dodatkowo analogi GnRH nie są refundowane w leczeniu przedoperacyjnym mięśniaków macicy. Działania niepożądane oraz brak refundacji (przy dużym koszcie leku) ograniczają ich stosowanie u kobiet z mięśniakami macicy. .

Biorąc pod uwagę powyższe komparatorem dla preparatu Esmya® będzie standardowa terapia rozumiana jako stosowanie leków zmniejszających objawy mięśniaków macicy.

## 2.3 Perspektywa analizy

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami<sup>1</sup> analizę ekonomiczną przeprowadzono z dwóch perspektyw: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

## 2.4 Horyzont czasowy

Mięśniaki macicy są często usuwane poprzez wykonanie miomektomii. U pacjentek poddanych miomektomii obserwuje się ryzyko nawrotu mięśniaków.<sup>6</sup> Jak wskazują dane literaturowe objawy mięśniaków zanikają po menopauzie.<sup>2</sup>

Tym samym, aby w pełni ocenić wpływ preparatu Esmya® na zdrowie pacjentek i koszty przyjęto horyzont od 30. roku życia do wystąpienia menopauzy.

W modelu efekty i koszty szacowano w miesięcznych cyklach. Miesięczne cykle umożliwiają określenie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia w modelu na podstawie badania PEARL I, w którym okresy obserwacyjne trwały 28 dni. Wyjątkiem jest pierwszy cykl modelu trwający 5 tygodni, tj. 5/4,35, gdzie 4,35 to liczba tygodni w miesiącu.

## 2.5 Model

W analizie wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę raportu. Model ten został zbudowany w programie Excel jako kohortowy model Markowa. Model pozwala na uzależnienie zmiany prawdopodobieństwa zdarzeń od czasu. Wybrany typ modelu umożliwia analizę progresji choroby, tym samym wydaje się być odpowiedni do modelowania przebiegu choroby u pacjentek z mięśniakami macicy.

W modelu wyróżniono stany zdrowia w zależności od ciężkości krwawienia miesięcznego, tj.:

- z brakiem lub łagodnymi krwawieniami miesięczkowymi,
- z ciężkimi krwawieniami miesięczkowymi.

Ciężkość krwawienia oceniana jest za pomocą skali PBAC (*Pictorial Blood Assessment Chart*). Skala pozwala na określenie nasilenia najważniejszego objawu klinicznego mięśniaków macicy oraz była wykorzystywana w badaniach klinicznych octanu uliprystalu. Zgodnie z danymi *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health* (Wielka Brytania 2007) ciężkie krwawienie miesięczkowe uznawano przy PBAC>100.<sup>3</sup>

Drugim ważnym punktem końcowym było występowanie bólu. Rozróżnienie stanów ze względu na ciężkość krwawienia miesięczkowego i nasilenie bólu doprowadziłoby do utworzenia wielu stanów zdrowia, które wymagałyby określenia prawdopodobieństw przejść. Określenie prawdopodobieństwa przejścia dla stanów zdrowia, które obejmują małą populację badania byłoby zadaniem trudnym i prowadziłoby do zmniejszenia

wiarygodności takiego modelu. Tym samym autorzy zrezygnowali z uwzględnienia bólu jako odrębnego stanu zdrowia.

Wszystkie pacjentki z populacji wejściowej znajdowały się na początku w stanie zdrowia: ciężkie krwawienia miesięczkowe, gdyż skierowanie chorej na operację wymaga dużego nasilenia objawów. W okresie oczekiwania na operację prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia określono na podstawie danych z badania klinicznego. Pacjentki po okresie oczekiwania na operację przechodziły miomektomię, histerektomię lub czasowo rezygnowały z operacji (w scenariuszu podstawowym założono brak możliwości rezygnacji z operacji ze względu na brak takich danych z badania; w badaniu nie oceniano odsetka pacjentek rezygnujących z leczenia ze względu na krótki horyzont czasowy badania). Udział poszczególnych zabiegów określono na podstawie opinii ekspertów.<sup>8</sup> Po operacji (lub rezygnacji z operacji) zgodnie z założeniem pacjentki przechodziły do stanu zdrowia: brak/łagodne krwawienie. W okresie 3 miesięcy po operacji pacjentki nie mogły zostać poddane reoperacji. Po wystąpieniu konieczności ponownego zabiegu pacjentki przechodzą do stanu „ciężkie krwawienie”. Zgodnie z przyjętym założeniem autorów modelu pacjentki przed reoperacją otrzymują objawowe leczenie z właściwym dla tej terapii prawdopodobieństwem przejść między stanami zdrowia w okresie oczekiwania na zabieg.

W modelu można określić odsetek pacjentek, które w momencie przed operacją lub reoperacją przejdą do stanu zdrowia: trwale bez objawów. Pacjentki po przejściu do tego stanu nie doświadczałyby ryzyka reoperacji a także objawów klinicznych w pozostałym horyzoncie czasowym. Przejście do tego stanu zdrowia możliwe jest jedynie ze stanu: brak/łagodne krwawienie miesięczkowe. Ze względu na brak danych z badań klinicznych wskazujących występowanie tego zjawiska, spowodowany krótkim horyzontem czasowym badań, w analizie przyjęto, że odsetek ten wynosi zero.

Wyróżniono również stan zdrowia: po histerektomii, ze względu na modyfikację postępowania z pacjentką po tego typu zabiegu. Histerektomia polega na wycięciu macicy, uniemożliwiając nawrót mięśniaków a tym samym zmieniając koszty monitorowania, ale także powodując bezpłodność. U części kobiet usunięcie macicy ma wpływ na zdrowie psychiczne. Kobiety po zabiegu histerektomii wskazywały na poczucie niedowartościowania, nie czucie się już kobietą i przypisywały sobie niższą samoocenę szczególnie w grupie wiekowej 30-39 lat (ok. 17%).<sup>4</sup>

Z każdego stanu zdrowia (z wyjątkiem stanu zdrowia: zgon) pacjentka może przejść do stanu: menopauza. Ryzyko menopauzy jest uzależnione od wieku kobiety.

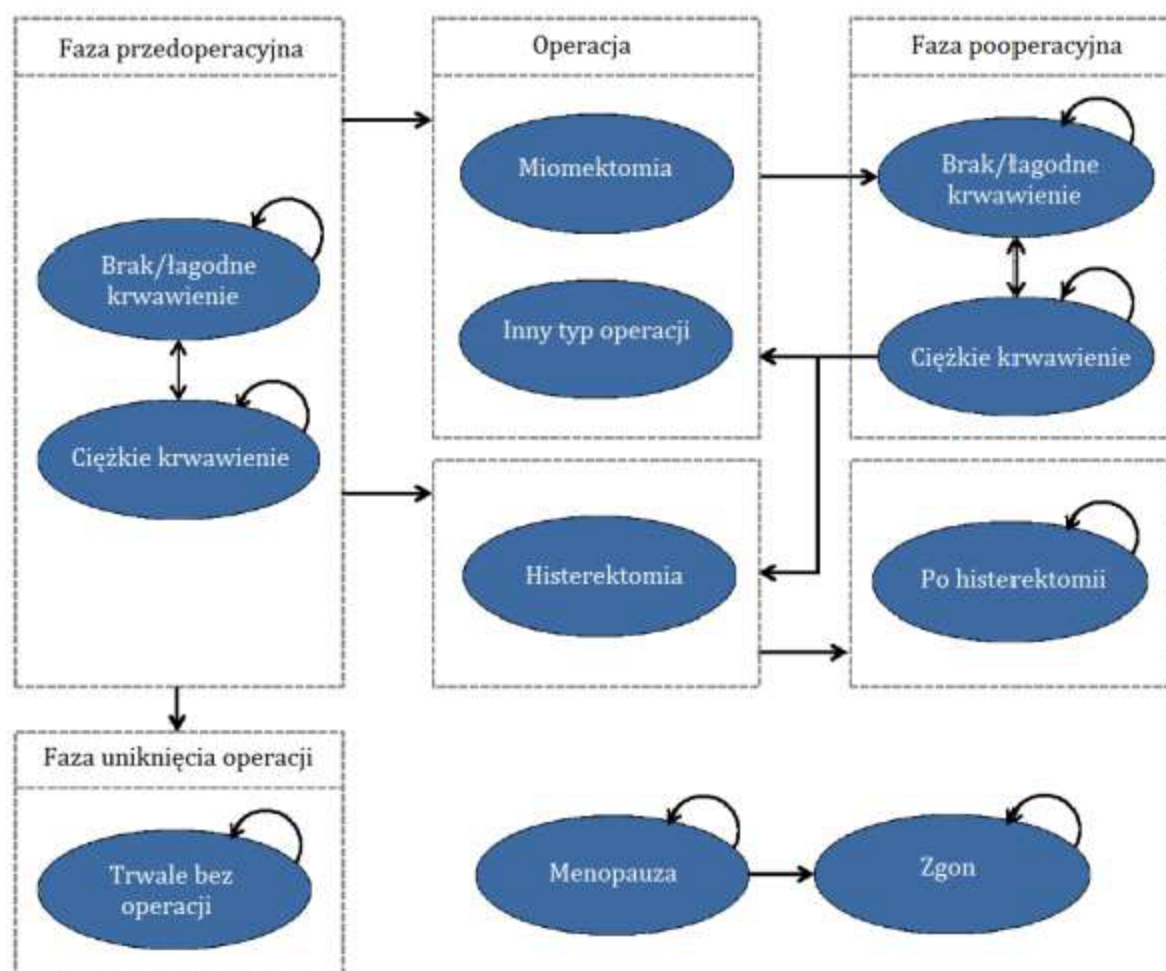
Prawdopodobieństwo zgonu występowało w każdym ze stanów modelu. Ryzyko zgonu uzależnione jest od wieku oraz jest podwyższone w okresie operacji (w zależności od typu zabiegu).

Ponadto istniała możliwość zaprzestania stosowania preparatu Esmya® z powodu działań niepożądanych wywołanych stosowanym lekiem. Założono, że u pacjentki zaprzestającej leczenie preparatem Esmya® traci skuteczność, tym samym znajdzie się

ona w stanie „ciężkie krwawienie”. Nie analizowano zaprzestania terapii z innych powodów ze względu na brak różnic w ryzyku zaprzestania pomiędzy grupami w badaniu PEARL I.

Strukturę modelu zamieszczono na Ryc. 1.

**Ryc. 1**  
**Struktura modelu.**



## 2.6 Dane wejściowe do modelu

### 2.6.1 Populacja

Kohortę wejściową do modelu stanowią kobiety z mięśniakami macicy skierowane na operację usunięcia mięśniaków lub histerektomię w wieku rozrodczym.

Średni wiek pacjentek kierowanych na te zabiegi określono na 30 lat. Jest to średni wiek rozpoznania choroby u pacjentek z mięśniakami macicy w grupie 20-39 lat oszacowany na podstawie wyników badania kwestionariuszowego.<sup>4</sup>

**Tab. 2**

**Oszacowanie średniego wieku pacjentek kierowanych na zabieg na podstawie danych o wieku rozpoznania mięśniaków macicy z badania kwestionariuszowego.<sup>4</sup>**

Wiek†	Dane z badania kwestionariuszowego						Oszacowanie		
	brak podanego roku	20-29 lat	30-39 lat	40-49 lat	50-59 lat	60 i więcej lat			
30-39 lat	32,50%	20,00%	47,50%	0%	0%	0%			
40-49 lat	25,00%	18,33%	21,67%	35,00%	0%	0%			
50-59 lat	19,00%	17,00%	18,00%	31,00%	15,00%	0%			
60 i więcej lat	6,88%	21,25%	10,00%	30,63%	18,75%	12,50%			
Średnia arytmetyczna									30

\* [redacted]

### 2.6.2 Czas oczekiwania na zabieg

Czas oczekiwania na zabieg po skierowaniu na operację dla preparatu Esmya® odpowiadał przedziałowi czasowemu związanemu ze stosowaniem octanu uliprystalu. Zgodnie z ChPL preparat Esmya® może być stosowany przez dwa cykle. Ze względu na brak obligatoryjnego charakteru drugiego cyklu leczenia, średni czas leczenia oszacowano na podstawie danych z badania PEARL III.<sup>5</sup> W badaniu tym spośród 209 pacjentek stosujących jeden cykl leczenia 132 zdecydowało się na kontynuację leczenia.

**Tab. 3**

**Czas leczenia preparatem Esmya® na podstawie badania PEARL III.<sup>5</sup>**

Odsetek pacjentów uczestniczących w terapii preparatem Esmya®	Czas leczenia preparatem Esmya®
132/209	3 miesiące
77/209	6 miesięcy
-	4,9 miesiąca*

\* ze względu na brak możliwości wprowadzenia czasu trwania terapii w niepełnych miesiącach, czas leczenia zaokrąglono do 5 miesięcy.

Czas oczekiwania na zabieg po skierowaniu na operację u pacjentek stosujących objawowe leczenie określono na podstawie opinii ekspertów na 3 miesiące.

**Tab. 4**

**Czas oczekiwania na zabieg u pacjentek stosujących objawowe leczenie na podstawie opinii ekspertów klinicznych.<sup>8</sup>**

Dane eksperta klinicznego	Czas oczekiwania na zabieg [miesiąc]
	1,5
	2
	3
	4
	3
Mediana	3

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych czas oczekiwania na kolejny zabieg był taki sam jak czas oczekiwania na pierwszą operację (patrz wyniki ankiety w aneksie 7.4).

Wykorzystano opinię ekspertów ze względu na brak polskich opublikowanych danych dla tego parametru.

### **2.6.3 Udział typów zabiegu w operacjach**

Zgodnie z praktyką kliniczną leczenie chirurgiczne jest konieczne, kiedy pojawiają się: obfite krwawienia, dolegliwości bólowe, szybki wzrost masy guza, zaburzenia płodności, trudności diagnostyczne lub mięśniak jest duży i uszypułowany.<sup>6</sup>

Opinię tę potwierdzają wyniki badania obserwacyjnego przeprowadzonego w populacji polskich kobiet z mięśniakami macicy. Zgodnie z informacją zamieszczoną w publikacji pacjentki rezygnowały z zabiegu operacyjnego, gdy ustępowały kliniczne objawy mięśniaków. Głównym objawem klinicznym mięśniaków, który jest ważny przy podejmowaniu decyzji o operacji jest krwawienie. Pojawienie się nieprawidłowych krwawień po ich wcześniejszym ustąpieniu było przyczyną decyzji o operacji.<sup>7</sup>

Zgodnie z opinią uzyskaną na spotkaniu ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej ryzyko przeprowadzenia operacji jest bardziej prawdopodobne, gdy krwawienie trwa dłużej, tj. powyżej 12 tygodni: RR=1,25.<sup>17</sup> W modelu nie wyróżniono stanu zdrowia związanego z długim okresem krwawienia, ze względu na brak śledzenia przez model czasu krwawienia. Tym samym aby uzależnić ryzyko operacji od nasilenia objawów klinicznych można zróżnicować ryzyka operacji w zależności od ciężkości krwawienia. Zgodnie ze strukturą modelu ryzyko operacji lub reoperacji przypisywane jest pacjentkom w momencie znalezienia się w stanie zdrowia ciężkie krwawienie. Od tej chwili pacjentki wchodzi do fazy przedoperacyjnej, w czasie której mogą doświadczyć zmiany stanu zdrowia na brak/łagodne krwawienie. Analizując tablicę prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia, należy stwierdzić, że ryzyko zmiany stanu zdrowia na brak/łagodny a następnie powrotu do stanu zdrowia: ciężkie krwawienie jest relatywnie niewielkie. Tym samym w grupie pacjentek z ciężkim krwawieniem przed operacją większość chorych ma ciężkie krwawienia przez cały

okres przedoperacyjny. Jednak ze względu na niepewność takiego założenia podjęto decyzję o nieuwzględnieniu tej korekty w scenariuszu podstawowym. Jest to podejście konserwatywne.

Wpływ takiej korekty oceniono w ramach analizy wrażliwości. Odsetek pacjentek bez operacji na koniec okresu przedoperacyjnego w grupie z brakiem/łagodnym krwawieniem określono biorąc pod uwagę, że wszystkie pacjentki z ciężkim krwawieniem przechodzą operację a RR pomiędzy ciężkim krwawieniem a brakiem/łagodnym krwawieniem wynosi 1,25.

Udział poszczególnych zabiegów określono na podstawie ankiety wykonanej wśród ekspertów klinicznych<sup>8</sup> (patrz Tab. 5). Surowe wyniki z ankiety zamieszczono w aneksie 7.4. Udział w grupie z brakiem/łagodnym krwawieniem skorygowano tak by suma odsetków wynosiła 100% (Tab. 6).

Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych udział poszczególnych zabiegów zmienia się przy ponownym zabiegu. W modelu nie było możliwości zmiany udziału zabiegów dla powtórnej operacji. Jediną opcją było założenie o stosowaniu histerektomii u wszystkich pacjentek wymagających reoperacji. Zgodnie z opinią ekspertów nie jest to zgodne z praktyką kliniczną.

**Tab. 5**  
**Oszacowanie udziału poszczególnych procedur u pacjentek z przeprowadzonym zabiegiem operacji mięśniaków macicy na podstawie wyników ankiety wśród polskich ekspertów klinicznych – scenariusz podstawowy.<sup>8</sup>**

	Pierwszy zabieg		Kolejne zabiegi	
	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
Brzuszna histerektomia	15%	25%	15%	45%
Laparoskopowa histerektomia	15%	25%	35%	45%
Pochwowa histerektomia	0%	0%	0%	0%
Brzuszna miomektomia	49%	35%	33%	7%
Laparoskopowa miomektomia	21%	15%	17%	3%
Pochwowa miomektomia	0%	0%	0%	0%
Embolizacja tętnic macicznych	0%	0%	0%	0%
SUMA	100%	100%	100%	100%

**Tab. 6**  
**Udział poszczególnych zabiegów w operacji usunięcia mięśniaków macicy po uwzględnieniu ryzyka operacji w zależności od nasilenia krwawienia: oszacowanie na podstawie opinii ekspertów (polskich i z Europy Środkowej) – analiza wrażliwości.<sup>8,17</sup>**

	Pierwszy zabieg		Kolejne zabiegi	
	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
Brzuszna histerektomia	12%	25%	12%	45%
Laparoskopowa	12%	25%	28%	45%

	Pierwszy zabieg		Kolejne zabiegi	
	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
histerektomia				
Pochwowa histerektomia	0%	0%	0%	0%
Brzuszna miomektomia	39%	35%	27%	7%
Laparoskopowa miomektomia	17%	15%	13%	3%
Pochwowa miomektomia	0%	0%	0%	0%
Embolizacja tętnic maciczych	0%	0%	0%	0%
Brak operacji	20%	0%	20%	0%
SUMA	100%	100%	100%	100%

## 2.6.4 Zmiana między stanami zdrowia dla nasilenia krwawienia

### 2.6.4.1 Prawdopodobieństwo w pierwszych 3 miesiącach

Źródłem danych do określenia prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia były wyniki badania klinicznego octanu uliprystalu PEARL I, w którym porównano preparat Esmya® z leczeniem objawowym. Badanie PEARL I pozwala na bezpośrednie porównanie preparatu Esmya® i leczenia objawowego, podczas gdy w badaniu PEARL II komparatorem była inna interwencja. W celu zachowania spójności i bezpośredniości porównania ocenianych interwencji wykorzystano dane tylko z badania PEARL I.

Miesięczne prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia zostało określone na podstawie przepływu pacjentów pomiędzy stanami zdrowia w okresach 28-dniowych.

Prawdopodobieństwo zostało określone poprzez podzielenie liczby pacjentów przechodzących ze stanu zdrowia „i” na stan zdrowia „j” przez liczbę pacjentów będących w stanie „j” na początku okresu. Prawdopodobieństwo przejścia zostało oszacowane jako skumulowane ryzyko dla określonego przedziału czasowego. Oszacowanie wykonano zgodnie z poniższymi formułami:

$$p_{i \rightarrow i}^{\Delta t} = \frac{n_{t+1}^{i \rightarrow i}}{n_t^i}, \quad p_{i \rightarrow j}^{\Delta t} = \frac{n_{t+1}^{i \rightarrow j}}{n_t^i}, i \neq j$$

gdzie „i” i „j” to stany brak/łagodne krwawienie i ciężkie krwawienie. Prawdopodobieństwo dotyczy przedziału czasowego  $\Delta t$ .

**Tab. 7**

**Oszacowane prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia na podstawie danych z badania PEARL I w okresie pierwszych 3 miesięcy.**

Zmiana stanu zdrowia	Do 5. tygodnia	Od 6. do 9. tygodnia	Od 10. do 13. tygodnia
Octan uliprystalu			
Pozostanie w stanie ciężkie krwawienie	0,926	0,128	0,5
Ciężkie krwawienie na brak/łagodne krwawienie	0,075	0,872	0,5
Brak/łagodne krwawienie na ciężkie	0	0,143	0



Zmiana stanu zdrowia	Do 5. tygodnia	Od 6. do 9. tygodnia	Od 10. do 13. tygodnia
krwawienie			
Pozostanie w stanie brak/łagodne krwawienie	0	0,857	1
<b>Leczenie objawowe</b>			
Pozostanie w stanie ciężkie krwawienie	0,958	0,891	0,828
Ciężkie krwawienie na brak/łagodne krwawienie	0,042	0,109	0,172
Brak/łagodne krwawienie na ciężkie krwawienie	0	0	0,429
Pozostanie w stanie brak/łagodne krwawienie	0	1	0,571

#### **2.6.4.2 Prawdopodobieństwo w dalszym horyzoncie czasowym**

Badanie PEARL I oceniało skuteczność 3-miesięcznej terapii (1 cykl terapii). Zgodnie z ChPL preparatu Esmya® zarejestrowane dawkowanie składa się 3-miesięcznej terapii z możliwością jednokrotnego powtórzenia po ok. 2-miesięcznej przerwie między cyklami terapii.<sup>9</sup>

Ze względu na brak danych z fazy randomizowanej badania klinicznego oceniającego skuteczność preparatu Esmya® w porównaniu z leczeniem objawowym w dalszym horyzoncie czasowym, konieczne było wykonanie założenia dotyczącego prawdopodobieństwa przejść w kolejnych cyklach modelu.

##### **2.6.4.2.1 Skuteczność terapii preparatem Esmya®**

Możliwe sposoby szacowania prawdopodobieństw, w dalszym okresie leczenia preparatem Esmya® opisano poniżej.

###### *Metoda utrzymania skuteczności*

Metoda ta polegała na pozostaniu pacjentek w stanie zdrowia, w którym znajdowały się na koniec 3-miesięcznego okresu, o ile nie nastąpił zgon lub przejście pacjentki do stanu menopauza. Założenie to jest zgodne ze stwierdzeniem EMA zamieszczonym w ChPL dla preparatu Esmya® wskazującym na utrzymanie skuteczności octanu uliprystalu w 2 cyklu leczenia.<sup>9</sup>

Zważając na powyższe, w scenariuszu podstawowym przyjęto, że prawdopodobieństwo przejść (a tym samym skuteczność preparatu Esmya®) w kolejnym cyklu leczenia jest taka sama.

###### *Metoda proporcjonalna*

W tej metodzie do szacowania prawdopodobieństw w dalszym horyzoncie czasowym wykorzystano dane z badania PEARL III.<sup>5</sup> W badaniu PEARL III stosowano dawkę 10 mg, podczas gdy zarejestrowana dawka to 5 mg. Tym samym aby oszacować wartości wejściowe do modelu najpierw obliczono ryzyko względne między dawkami 5 mg a 10 mg z badania PEARL I. Następnie obliczone ryzyko względne razem z danymi z 2 cyklu

terapii dawką 10 mg (badanie PEARL III) wykorzystano do oszacowania prawdopodobieństw dla 2 cyklu terapii dawką 5 mg.

Wyniki badania PEARL III dla 2 cyklu terapii były podawane dla 5-miesięcznego przedziału czasowego. W celu oszacowania miesięcznych prawdopodobieństw, odpowiadających cyklowi modelu przeprowadzono działanie matematyczne zgodnie z poniższymi wzorami:<sup>11</sup>

$$r = -\frac{1}{t} \ln(1 - p), \quad p = 1 - e^{-rt}$$

gdzie: r - częstość miesięczna, p - prawdopodobieństwo miesięczne, t - czas.

Po zmianie prawdopodobieństwa 5-miesięcznego na miesięczne skorygowano otrzymane wartości tak by ich suma wynosiła 1. Jest to konieczne by pacjenci po przejściu przez cykl nie znikali z kohorty. Korekta polegała na proporcjonalnym reskalowaniu uzyskanych wyników korzystając z wzoru poniżej:

$$\text{Reskalowane } p_{i,j} = \frac{1}{\sum_j (\text{Nieskalowane } p_{i,j})} \times p_{i,j}$$

gdzie: p - prawdopodobieństwo, i - początkowy stan zdrowia, j - końcowy stan zdrowia.

Średnie miesięczne prawdopodobieństwo w badaniu PEARL I dla określonej zmiany stanu zdrowia w grupie z dawką 5 mg podzielono przez średnie miesięczne prawdopodobieństwo w badaniu PEARL I dla tej samej zmiany stanu zdrowia w grupie stosujących 10 mg octanu uliprystalu. Uzyskane ryzyko względne zostało pomnożone przez skorygowane miesięczne prawdopodobieństwo dla drugiego cyklu terapii z badania PEARL III.<sup>†</sup> Wyniki powyżej opisanego oszacowania zamieszczono w Tab. 8.

#### *Metoda mnożnikowa*

Inną metodą zaimplementowaną w modelu jest metoda mnożnikowa. Metoda mnożnikowa umożliwi wyznaczenie skuteczności preparatu Esmya® w II cyklu terapii poprzez określenie % skuteczności obserwowanej w I cyklu terapii (zakres od 0% do 100%). Z metody tej nie korzystano w niniejszej analizie.

---

<sup>†</sup> W szacowaniu średniego prawdopodobieństwa przejścia ze stanu brak/łagodne krwawienie do brak/łagodne krwawienie pominięto prawdopodobieństwo z pierwszego miesiąca wynoszące 0. Wartość 0 wynikała z braku pacjentek w tym stanie zdrowia na początku badania, ze względu na kierowanie na operację tylko pacjentek po stwierdzeniu ciężkiego krwawienia.

**Tab. 8**  
**Oszacowanie miesięcznego prawdopodobieństwa zmiany stanu zdrowia w okresie przedoperacyjnym dla II cyklu leczenia octanem uliprystalu.**

Przejście między stanami	Dane z badania PEARL III dla II cyklu terapii octanem uliprystalu*			Średnie miesięczne prawdopodobieństwo w badaniu PEARL I			Miesięczne prawdopodobieństwo w II cyklu terapii dla grupy stosującej 5 mg
	5-miesięczne prawdopodobieństwo	Oszacowane 1-miesięczne prawdopodobieństwo	Skorygowane 1-miesięczne prawdopodobieństwo	Grupa 5 mg octanu uliprystalu	Grupa 10 mg octanu uliprystalu	RR między grupami	
Pozostanie w stanie ciężkie krwawienie	0,4516	0,1132	0,4351	-	-	-	0,4884
Ciężkie krwawienie na brak/łagodne krwawienie	0,5484	0,1470	0,5649	0,4822	0,5324	0,9057	0,5116
Brak/łagodne krwawienie na ciężkie krwawienie	0,1818	0,0393	0,1198	-	-	-	0,1774
Pozostanie w stanie brak/łagodne krwawienie	0,8182	0,2889	0,8802	0,9286	0,9935	0,9346	0,8226

\* dotyczy grupy stosującej dawkę 10 mg preparatu Esmya® oraz placebo

#### **2.6.4.2.2 Leczenie objawowe**

Gdy okres oczekiwania na operację w grupie stosującej leczenie objawowe jest dłuższy niż 3 miesiące, czyli dłuższy niż okres występujący w badaniu PEARL I, konieczne jest wykonanie założeń co do prawdopodobieństwa przejść w kolejnych miesiącach. W modelu dostępne są dwie metody oszacowania, które opisano poniżej.

##### *Metoda utrzymania skuteczności*

Metoda ta polegała na pozostaniu pacjentek w stanie zdrowia, w którym znajdowały się na koniec 3-miesięcznego okresu, o ile nie nastąpił zgon lub przejście pacjentki do stanu menopauza.

##### *Metoda uśrednienia*

Metoda ta zakłada uśrednienie wartości prawdopodobieństw przejść dla 3-miesięcznego okresu z badania PEARL I dla grupy placebo. W szacowaniu średniego prawdopodobieństwa przejścia ze stanu brak/łagodne krwawienie do brak/łagodne krwawienie pominięto prawdopodobieństwo z pierwszego miesiąca wynoszące 0. Wartość 0 wynikała z braku pacjentek w tym stanie zdrowia na początku badania, ze względu na kierowanie na operację tylko pacjentek po stwierdzeniu ciężkiego krwawienia.

#### **2.6.5 Powtórny zabieg**

W grupie pacjentek, które miały wykonany inny zabieg niż histerektomię lub nie miały pierwszego zabiegu (20% pacjentek z brakiem/łagodnym krwawieniem) a nie weszły do stanu „trwały brak objawów”, występowało ryzyko reoperacji. Ryzyko to określono na podstawie danych z publikacji Scheurig-Muenkler 2013.<sup>10</sup> W publikacji raportowano, że w przeciągu 10 lat 23,3% pacjentek wymaga reoperacji. Ryzyko z 10 lat przekształcono na ryzyko miesięczne ze względu na miesięczny cykl w modelu zgodnie z opisem w publikacji Fleurence 2007,<sup>11</sup> wykorzystując poniższe wzory:

$$r = -\frac{1}{t} \ln(1 - p), \quad p = 1 - e^{-rt}$$

gdzie: r – częstość miesięczna, p – prawdopodobieństwo (ryzyko) miesięczne, t – czas

Oszacowane miesięczne prawdopodobieństwo reoperacji wynosi 0,221%.

**Tab. 9**

**Ryzyko reoperacji na podstawie Scheurig-Muenkler 2013.<sup>10</sup>**

10-letnie ryzyko	Miesięczne ryzyko
23,3%	0,221%

## 2.6.6 Ryzyko działań niepożądanych

Ryzyko działań niepożądanych określono na podstawie wyników badania PEARL I. Dane dla większości działań niepożądanych zamieszczono w publikacji z badania (Donez 2012<sup>12</sup>), tj. dla bólu głowy, bólu i tkliwości piersi, bólu brzucha. Informację o odsetku pacjentek z uderzeniami gorąca w badaniu PEARL I zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego Esmya® dostępnej na stronie EMA (Europejskiej Agencji Leków) (patrz strona 8 dokumentu).<sup>9</sup> Odsetek pacjentek z wzrostem grubości endometrium określono również na podstawie danych z ChPL. Zgodnie z dokumentem (strona 7) występuje ono u 10-15% pacjentek (średnio 12,5%). Nie odnaleziono natomiast danych o występowaniu utraty gęstości kości, tym samym założono, że zdarzenie nie występuje.

**Tab. 10**

**Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na podstawie wyników badania PEARL I.**

Działanie niepożądane	Esmya®	Standardowa terapia
Uderzenia gorąca	1%	0%
Utrata gęstości kości	0%	0%
Wzrost grubości endometrium	12,5%	0%
Ból głowy	4,2%	4,2%
Tkliwość piersi	2,1%	0%
Ból brzucha	2,1%	4,2%

## 2.6.7 Ryzyko zaprzestania leczenia

W modelu istniała możliwość zaprzestania terapii z powodu działań niepożądanych związanych z otrzymywany lekiem w grupie stosującej preparat Esmya®. Ryzyko to zostało określone na podstawie danych z badania klinicznego PEARL I.

**Tab. 11,**

**Ryzyko zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowanym lekiem w badaniu PEARL I.**

Esmya®	Tylko leczenie objawowe (standardowa terapia)
0,00%	Brak ze względu na niestosowanie innego leku poza leczeniem objawowym

## 2.6.8 Prawdopodobieństwo menopauzy

W modelu pacjentki mogły w każdym stanie zdrowia przejść do stanu menopauza. Prawdopodobieństwo przejścia do tego stanu zdrowia określono na podstawie danych z Europy zawartych w publikacji Dratva 2009.<sup>13</sup> Na podstawie tych danych wykreślono krzywą przeżycia dla wystąpienia menopauzy. Odsetek kobiet, które przeszły menopauzę dla danego roku modelu był zgodny z wartością z krzywej przeżycia dla odpowiadającego wieku kohorty. Sposób oszacowania krzywej przeżycia dla menopauzy opisano poniżej.

W publikacji wyznaczono krzywą przeżycia metodą Kaplana-Meiera dla wystąpienia menopauzy dla Południowej, Północnej, Centralnej i Wschodniej Europy. W celu uwzględnienia większej populacji a tym samym uzyskania większej wiarygodności oszacowań wykorzystano wszystkie krzywe ważąc je badaną populacją. W publikacji przedstawiono krzywe dla pacjentek do wieku 53,4 lata. Zgodnie z danymi, w tym czasie 60% kobiet przeszło menopauzę. Określenie przebiegu krzywej przeżycia w kolejnych latach życia wykonano poprzez ekstrapolację uzyskanej krzywej ważonej metodą OLS (najmniejszych kwadratów). Ekstrapolacja była konieczna by określić czas do przejścia menopauzy przez wszystkie kobiety z modelowanej kohorty. Ekstrapolowana krzywa metodą OLS charakteryzowała się wysokim współczynnikiem regresji  $r^2$  (0,9962), tj. bardzo dobrym dopasowaniem do danych z publikacji Dratva 2009 (Ryc. 2). Poniżej zamieszczono równanie dopasowanej krzywej:

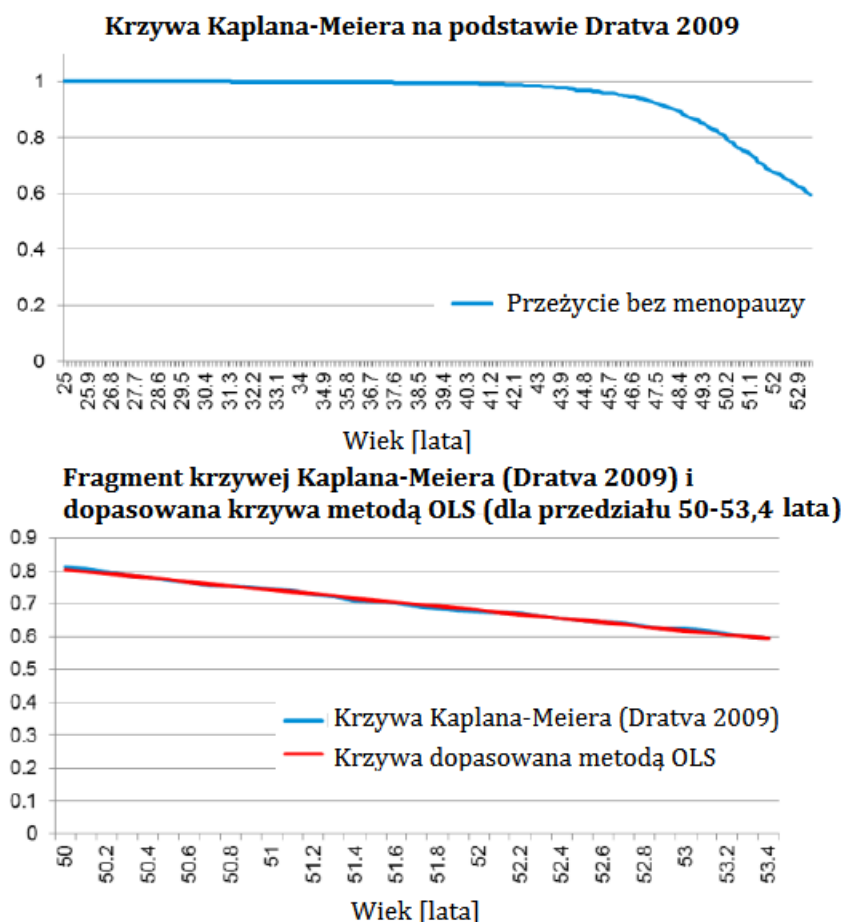
$$\text{Ryzyko menopauzy} = 3,807 - 0,062 * \text{Wiek}$$

Zgodnie z Ryc. 3 w grupie po 63. r.ż. nie ma kobiet, które nie przeszłyby menopauzy.

Ryzyko menopauzy jest przypisywane w rozliczeniu rocznym, a nie w pojedynczym cyklu modelu (miesiąc). Ze względu na brak wpływu stosowanego leczenia na ryzyko menopauzy rozliczanie roczne nie powinno mieć wpływu na wyniki analizy.

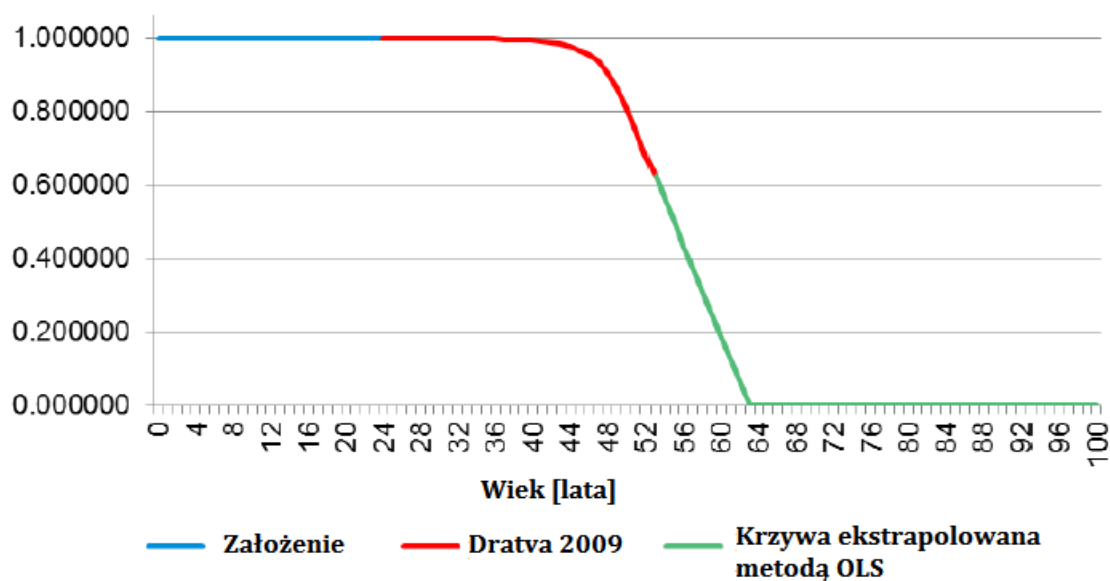
**Ryc. 2**

**Ważona krzywa na podstawie danych z publikacji Dratva 2009 oraz fragment pokazujący dopasowanie krzywej wyznaczonej metodą OLS do danych z publikacji Dratva.**



**Ryc. 3**

**Krzywa przeżycia dla wystąpienia menopauzy uwzględniona w modelu.**



## 2.6.9 Ryzyko zgonu

W modelu uwzględniono ryzyko zgonu występujące w populacji ogólnej kobiet a także zwiększenie ryzyka zgonu spowodowane operacją.

Ryzyko zgonu z innych przyczyn (w populacji ogólnej kobiet) określono na podstawie tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego (patrz Tab. 13).<sup>14</sup>

Podwyższone ryzyko zgonu w okresie operacyjnym (trwającym 1 cykl modelu) wynikające z komplikacji operacji określono na podstawie danych z publikacji Zowall 2008.<sup>15</sup> Ryzyko to jest uzależnione od typu zabiegu.

**Tab. 12**  
**Ryzyko zgonu w okresie operacyjnym w zależności od typu zabiegu na podstawie danych z Zowall 2008.<sup>15</sup>**

Typ zabiegu	Ryzyko zgonu w cyklu
Histerektomia	0,038%
Miomektomia	0,000%
Embolizacja tętnic macicznych	0,020%

**Tab. 13**  
**Ryzyko zgonu w populacji ogólnej kobiet na podstawie danych GUS.<sup>14</sup>**

Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu
0	0,00418	51	0,00304
1	0,00026	52	0,00337
2	0,00019	53	0,00374
3	0,00013	54	0,00415
4	0,00010	55	0,00458
5	0,00009	56	0,00505
6	0,00008	57	0,00556
7	0,00008	58	0,00610
8	0,00008	59	0,00668
9	0,00009	60	0,00729
10	0,00010	61	0,00794
11	0,00011	62	0,00863
12	0,00013	63	0,00935
13	0,00015	64	0,01011
14	0,00018	65	0,01091
15	0,00021	66	0,01176
16	0,00023	67	0,01267
17	0,00025	68	0,01365
18	0,00026	69	0,01473
19	0,00025	70	0,01595
20	0,00024	71	0,01735
21	0,00023	72	0,01899
22	0,00022	73	0,02094
23	0,00022	74	0,02327
24	0,00022	75	0,02604
25	0,00023	76	0,02933
26	0,00024	77	0,03317
27	0,00026	78	0,03760
28	0,00027	79	0,04266



Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu	Wiek [lata]	Prawdopodobieństwo zgonu
29	0,00030	80	0,04833
30	0,00032	81	0,05462
31	0,00034	82	0,06154
32	0,00037	83	0,06908
33	0,00041	84	0,07725
34	0,00045	85	0,08607
35	0,00050	86	0,09560
36	0,00055	87	0,10585
37	0,00061	88	0,11690
38	0,00069	89	0,12883
39	0,00077	90	0,14157
40	0,00086	91	0,15545
41	0,00097	92	0,17024
42	0,00109	93	0,18597
43	0,00122	94	0,20262
44	0,00138	95	0,22019
45	0,00155	96	0,23868
46	0,00174	97	0,25805
47	0,00195	98	0,27829
48	0,00219	99	0,29936
49	0,00244	100	0,32120
50	0,00273	-	-

## 2.6.10 Koszty i zużycie

### 2.6.10.1 Koszty preparatu Esmya®


**Tab. 14**

**Koszt opakowania preparatu Esmya® na podstawie ceny zadeklarowanej przez zlecniodawcę analizy (opakowanie 28 tabletek o gramaturze 5 mg).**

Cena zbytu netto [zł]	Cena urzędowa [zł]	Cena hurtowa [zł]	Cena detaliczna [zł]	Dopłata NFZ [zł]

### 2.6.10.2 Koszty leków terapii uzupełniającej

Leki a także odsetki pacjentek stosujących te leki w okresie poprzedzającym wykonanie operacji określono na podstawie ustaleń ze spotkania ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej.<sup>17</sup> Pominięto leki niezalecane przez polskie wytyczne, tj. alkaloidy sporyszu oraz oksytocynę (dodatkowo brak w sprzedaży w Polsce formy doustnej).<sup>43</sup> Zestawienie kosztu dawek leków, odsetka pacjentów stosujących leki a także czasu terapii znajduje się w Tab. 16. Proces szacowania kosztów dawek dziennych uwzględnionych leków opisano poniżej.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne*

Koszt dnia terapii niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi określono na podstawie:

- obwieszczenia MZ z 24 czerwca 2014,<sup>18</sup>
- udziału w sprzedaży DDD (wg WHO, gdyż leki stosowane są we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach) od maja 2013 do kwietnia 2014.<sup>19</sup>

Dawki leków stosowanych u pacjentek z mięśniakami macicy określono na podstawie dopuszczalnych dawek określonych przez ChPL preparatów w leczeniu bólu miesiączkowego (patrz podpis Tab. 19).

Koszt oszacowano na podstawie preparatów refundowanych w ramach grupy limitowej:

- 141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne, które mają wskazanie w leczeniu wtórnego bólu miesiączkowego, tj. diklofenaku, ibuprofenu, ketoprofenu (z wykluczeniem postaci o przedłużonym działaniu i preparatów bez wskazania w leczeniu bólu miesiączkowego), naproksenu;
- 141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego, które mają wskazanie w leczeniu bólu miesiączkowego, tj. diklofenaku i naproksenu.

#### *Żelazo*

Żelazo stosowane jest w celu uzupełnienia niedoborów tego pierwiastka spowodowanych obfitymi miesiączkami. Na aktualnej liście leków refundowanych nie znajduje się żaden preparat stosowany w uzupełnianiu niedoborów żelaza,<sup>18</sup> tym samym płatnik nie ponosi kosztów suplementacji żelazem. Koszt z perspektywy wspólnej oszacowano na podstawie ceny detalicznej preparatu Ascofer, zarejestrowanego w tym wskazaniu, z 5 losowo wybranych aptek internetowych. Dawkowanie preparatu przyjęto za dopuszczalnym w ChPL,<sup>20</sup> tj. 2 tabletki 3x na dobę.

#### *Kwas traneksamowy*

Kwas traneksamowy jest stosowany w przypadku dużych krwawień. Dawkę stosowaną u pacjentek z mięśniakami macicy ustalono na podstawie badania z grupą pacjentek z mięśniakami macicy, które włączono do odnalezionego przeglądu systematycznego dla tego leku.<sup>21</sup> W badaniu stosowano postać doustną kwasu traneksamowego. Koszt oszacowano na podstawie ceny preparatu w postaci tabletek (Tab. 17). Cena preparatu pochodziła z obwieszczenia MZ.<sup>18</sup>

#### *Mirena*

Zgodnie z opinią ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej system ten nie jest stosowany o ile nie podlega refundacji. Obwieszczenie MZ<sup>18</sup> wskazuje na brak refundacji, tym samym nie szacowano kosztu.

#### *Progesteron*

Obecnie na liście refundacyjnej<sup>18</sup> znajdują się preparaty z progesteronem w postaci do stosowania dopochwowo i doustnie. Dawkowanie określono na podstawie ChPL

preparatów.<sup>22</sup> Koszt oszacowano z uwzględnieniem udziału w refundacji DDD (wg WHO) w okresie od maja 2013 do kwietnia 2014.<sup>19</sup> Oszacowanie zamieszczono w Tab. 18.

### *Etamsylat*

Preparat zawierający etamsylat nie jest refundowany w Polsce.<sup>18</sup> Zgodnie z informacją z uzgodnień ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej cel leczenia a także dawka dzienna etamsylatu jest taka sama jak dla kwasu traneksamowego. Uznano, że brak refundacji etamsylatu oraz dostępność w refundacji kwasu traneksamowego limituje stosowanie etamsylatu. Tym samym w modelu nie szacowano kosztu etamsylatu.

### **Tab. 15**

**Koszt dziennej dawki żelaza na podstawie preparatu Ascofer, 50 tabletek na podstawie 5 losowo wybranych aptek w dniu 02.07.2014.**

Apteka	Cena za opakowanie [zł]	Koszt dnia terapii z perspektywy wspólnej [zł]
<a href="http://www.cefarm24.pl/">http://www.cefarm24.pl/</a>	8,95	1,074
<a href="http://www.doz.pl/">http://www.doz.pl/</a>	8,26	0,9912
<a href="http://www.i-apteka.pl/">http://www.i-apteka.pl/</a>	9,45	1,134
<a href="http://www.nowafarmacja.pl/">http://www.nowafarmacja.pl/</a>	6,99	0,8388
<a href="http://naszeapteki.pl/">http://naszeapteki.pl/</a>	7,89	0,9468
Średnia arytmetyczna		0,99696

**Tab. 16**  
**Zużycie i koszty leków terapii uzupełniającej.**

Lek/procedura	Odsetek pacjentek stosujących leczenie [%]	Czas stosowania leku i dawkowanie	Liczba dni w miesiącu na terapii*	Koszt dnia terapii z perspektywy NFZ [zł]	Koszt dnia terapii z perspektywy wspólnej [zł]
Stan zdrowia: brak/łagodne krwawienie miesięczkowe					
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	50%	Tydzień w każdym miesiącu, dawka w zależności od substancji czynnej‡	7	0,338332361	0,895252874
Suplementacja żelazem	30%	4-6 miesięcy 2 tabletki 3x na dobę	28	0	0,99696
Kwas traneksamowy	0%	-	-	-	-
Mirena	0%	-	-	-	-
Progesteron	0%	-	-	-	-
Stan zdrowia: ciężkie krwawienie miesięczkowe					
NLPZ	10%	Tydzień w każdym miesiącu, dawka w zależności od substancji czynnej‡	7	0,338332361	0,895252874
Suplementacja żelazem	70-90%	4-6 miesięcy 2 tabletki 3x na dobę	28	0	0,99696
Kwas traneksamowy	<30% (25%)*	<1 tygodnia, 3x 1000 mg dziennie‡	6	2,265	4,533
Mirena	0%	-	-	-	-
Progesteron	50%	3-6 miesięcy	11	1,19489170	1,45339442

\* założenie: miesiąc=28 dni; ‡ patrz podpis pod tabelą Tab. 19; † na podstawie dawki stosowanej w badaniu z grupą pacjentek z mięśniakami macicy, włączonego do przeglądu systematycznego badań klinicznych kwasu traneksamowego: Naoulou 2012<sup>21</sup>; odsetek pacjentek stosujących leczenie oraz czas stosowania leku i dawkowanie określono na podstawie opinii ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej<sup>17</sup>

**Tab. 17****Koszt dziennej dawki kwasu traneksamowego stosowanego u chorych z mięśniakami macicy.<sup>18</sup>**

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Koszt dnia terapii pacjentki z mięśniakami† [zł]	
				Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Exacyl, tabl. powł., 500 mg	5909990035915	15,11	7,56	2,265	4,533

† 1g 3x dziennie - średnia dawka dzienna w leczeniu pacjentek z mięśniakami macicy została określono na podstawie dawkowania w badaniu z grupą pacjentek z mięśniakami macicy, badanie to zidentyfikowano na podstawie przeglądu systematycznego dla kwasu traneksamowego<sup>21</sup>

**Tab. 18****Koszt dziennej dawki progesteronu stosowanej u chorych z mięśniakami macicy.<sup>18,19</sup>**

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań od maja 2013 do kwietnia 2014	Udział w refundacji DDD*	Koszt dnia terapii pacjentki z mięśniakami† [zł]	
						Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Luteina, tabl. dopochwowe, 50 mg	5909990569380	28,58	3,2	515371,5	0,75808678	1,269	1,429
Luteina, tabl. dopochwowe, 100 mg	5909991076207	54,4	3,56	42889,5	0,126176798	1,271	1,36
Luteina 50, tabl. podjęzykowe, 50 mg	5909990267422	14,7	9,33	262271	0,115736422	0,6265	1,715
Średni koszt dnia terapii ważony udziałem w refundacji od maja 2013 do kwietnia 2014						1,19489170	1,45339442

\*DDD zgodnie z danymi WHO: luteina stosowana dopochwowo 90 mg, luteina doustnie 300 mg; † średnie dawki dzienne w leczeniu krwawień określono na podstawie zapisów ChPL preparatów: Luteina tabletki podjęzykowe 175 mg dziennie (3-4x dziennie po 50 mg)<sup>23</sup>, Luteina tabletki dopochwowe 75 mg dziennie (25-50 mg 2x dziennie)<sup>24</sup>

**Tab. 19****Koszt dziennej dawki niesteroidowego leku przeciwzapalnego stosowanego przy wtórnym bolesnym miesiączkowaniu.<sup>18,19</sup>**

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań od maja 2013 do kwietnia 2014	Udział w refundacji DDD*	Koszt dnia terapii pacjentki z mięśniakami† [zł]	
						Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Grupa limitowa 141.1							
DICLAC 150 DUO	5909997199627	17,37	9,64	22400,5	0,00354692	0,3865	0,8685
Diclac 150 Duo	5909990957811	17,37	9,64	173642	0,027494666	0,3865	0,8685
Diclac 150 Duo	5909990957828	9	5,14	99184	0,007852452	0,386	0,9
Diclac 50	5909990716623	8,88	4,44	200570,47	0,026465458	0,2664	0,5328
Diclac 75 Duo	5909990957712	10,68	6,82	197774,6667	0,01565793	0,386	1,068
Diclac 75 Duo	5909990957729	5,27	3,34	97513	0,003860079	0,386	1,054
Dicloduo	5909990752010	15,01	9,21	650003,74	0,077191732	0,386666667	1,000666667
Majamil prolongatum	5909990033614	8,15	4,08	390011	0,041169848	0,30525	0,61125
Naklofen Duo	5909990487714	9,28	5,42	255047	0,020192212	0,386	0,928
Olfen 75 SR	5909990974122	15,07	9,27	625369,6711	0,074266293	0,386666667	1,004666667
Olfen Uno	5909990457113	8,89	5,03	197753	0,015656214	0,386	0,889
Olfen Uno	5909990457120	22,93	11,47	403029,2163	0,095724137	0,382	0,764333333
Ibuprofen AFL	5909990673988	6,21	4,25	40183,33	0,002120891	0,049	0,15525
Ibuprofen Hasco	5909990853540	6,21	4,25	73631,5	0,003886298	0,049	0,15525
Ibuprofen Polfarmex	5909990830732	6,21	4,25	35527,5167	0,001875155	0,049	0,15525
Ibuprofen-Pabi	5909990132928	6,97	5,01	609849,0807	0,032188059	0,049	0,17425
Ketonal	5909990046492	6,61	4,03	384567,6033	0,02029762	0,258	0,661

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań od maja 2013 do kwietnia 2014	Udział w refundacji DDD*	Koszt dnia terapii pacjentki z mięśniakami† [zł]	
						Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Ketonal forte	5909990046485	14,67	9,52	2635559,834	0,278211636	0,2575	0,7335
Profenid	5909990760718	11,83	6,68	59239	0,006253312	0,2575	0,5915
Refastin	5909990675593	14,32	9,17	191822,6602	0,020248941	0,2575	0,716
Anapran	5909990615438	11,75	8,92	152603	0,008859887	0,450227273	1,869318182
Anapran	5909990624515	21,59	15,92	272110	0,031596545	0,451022727	1,717386364
Anapran	5909990948536	23,55	15,05	24309,35064	0,004234086	0,450757576	1,248863636
Anapran	5909990948543	41,73	24,72	58292,64951	0,020306269	0,451022727	1,106477273
Anapran EC	5909991054991	19,64	11,91	9533,99332	0,001509623	0,450916667	1,145666667
Anapran EC	5909991055066	37,65	22,19	19304,8389	0,006113499	0,450916667	1,098125
Apo-Napro	5909990661404	11,16	7,3	357695,3603	0,028318939	0,450333333	1,302
Apo-Napro	5909990661435	31,78	20,18	10601,43878	0,002517965	0,451111111	1,235888889
Apo-Napro	5909990661442	21,67	13,94	510380,4904	0,08081421	0,450916667	1,264083333
Nalgesin Forte	5909991023782	7,48	4,65	146	8,47653E-06	0,450227273	1,19
Nalgesin Forte	5909991023799	14,62	8,95	136	1,57919E-05	0,451022727	1,162954545
Nalgesin Forte	5909991023805	21,44	12,94	268,66666	4,67951E-05	0,450757576	1,136969697
Nalgesin Forte	5909991023836	41,13	24,12	108,33001	3,77368E-05	0,451022727	1,090568182
Naproxen 250 Hasco	5909991040529	11,37	7,51	72562,99	0,005744852	0,450333333	1,3265
Naproxen 250 Hasco	5909991040536	18,49	12,05	17218,6	0,00227201	0,4508	1,2943
Naproxen 500 Hasco	5909990644179	11,19	7,33	52118,33667	0,004126237	0,450333333	1,3055
Naproxen 500 Hasco	5909990644186	19,75	12,02	34115,16667	0,005401833	0,450916667	1,152083333
Naproxen Polfarmex	5909990466726	18,36	11,92	18456,8	0,002435392	0,4508	1,2852
Naproxen	5909990466818	15,93	10,78	45850,75	0,004840039	0,450625	1,393875

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Dopłata świadczeniobiorcy [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań od maja 2013 do kwietnia 2014	Udział w refundacji DDD*	Koszt dnia terapii pacjentki z mięśniakami† [zł]	
						Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Polfarmex							
Naproxen Polfarmex	5909990860685	21,57	13,84	12910,65671	0,002044288	0,450916667	1,25825
Naproxen Polfarmex	5909990860692	11,1	7,24	17006,66667	0,001346427	0,450333333	1,295
Pabi-Naproxen	5909990133215	18,98	12,54	23879,2	0,003150882	0,4508	1,3286
Pabi-Naproxen	5909990133314	15,93	10,78	31024,25	0,003274943	0,450625	1,393875
Grupa limitowa 141.2							
Diclac 100	5909990420018	5,38	2,69	97188	0,005129618	0,4035	0,807
Diclac 50	5909990419913	3,61	2,27	42880	0,001131611	0,402	1,083
Naproxen Hasco	5909990914319	7,57	6,23	3461	9,13364E-05	0,469	2,6495
Naproxen Hasco	5909990914418	11,75	9,06	8921	0,000470854	0,47075	2,05625
Średni koszt ważony udziałem w sprzedaży od maja 2013 do kwietnia 2014						0,338332361	0,895252874

\* DDD zgodnie z danymi ze strony WHO: diklofenak 100 mg, ibuprofen 1200 mg, ketoprofen 150 mg, naproksen 500 mg; †średnie dawki codzienne w leczeniu bólu menstruacyjnego określono na podstawie zapisów ChPL preparatów: diklofenak 150 mg ChPL Diclac Duo 150 mg<sup>25</sup>, ibuprofen 300 mg raz dziennie ChPL Ibuprofen Polfarmex (200-400 mg dziennie)<sup>26</sup>, ketoprofen 150 mg ChPL Profenid (100-200 mg dziennie w leczeniu długotrwałym)<sup>27</sup>, naproksen 875 mg Apo-Napro (250 mg co 6-8 godzin)<sup>28</sup>. Przyjęto, że dawki dla postaci doustnej są takie same jak postaci doodbytniczej biorąc pod uwagę brak zróżnicowania DDD dla tych substancji w zależności od drogi podania na stronie WHO.



### 2.6.10.3 Koszty podania

Ze względu na samodzielne podawanie leków (podanie doustne) nie przypisano kosztu podania leków.

### 2.6.10.4 Koszty jednostkowe przedoperacyjne i pooperacyjne

#### *Porada ginekologiczna bez USG*

Koszt porady ginekologicznej bez USG oszacowano przypisując temu kosztowi świadczenie ambulatoryjne 1-ego typu.

**Tab. 20**  
**Koszt porady ginekologicznej bez USG.<sup>30</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000011	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	32,26

\* 1 punkt = 8,93 zł (patrz Tab. 21)

**Tab. 21**  
**Wycena punktu w poradni ginekologicznej na podstawie 7 losowo wybranych ośrodków.<sup>29</sup>**

Oddział NFZ	Ośrodek	Wycena punktu [zł]
Dolnośląski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY WE WROCŁAWIU	9,20
Łódzki	CENTRA MEDYCZNE MEDYCEUSZ	8,10
Mazowiecki	SAMODZIELNY PUBLICZNY ZAKŁAD OPIEKI ZDROWOTNEJ WARSZAWA WOLA - ŚRÓDMIEŚCIE	9,00
Podlaski	ZAKŁAD PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ W GRAJEWIE	9,00
Świętokrzyski	SZPITAL SPECJALISTYCZNY DUCHA ŚWIĘTEGO W SANDOMIERZU	9,00
Warmińsko-Mazurski	WOJEWÓDZKI SZPITAL SPECJALISTYCZNY W OLSZTYNIE	9,00
Wielkopolski	SZPITAL WOJEWÓDZKI W POZNANIU	9,20
Średnia arytmetyczna		8,93

#### *Porada ginekologiczna z USG*

Koszt porady ginekologicznej z USG oszacowano przypisując temu kosztowi świadczenie ambulatoryjne 2-ego typu. Zgodnie z zapisem Zarządzenia USG transwaginalne znajduje się na liście W2 (nr 88.764), a definicja świadczenia 2-ego typu umożliwia rozliczenie porady ginekologicznej z USG, gdy wykaże się co najmniej jedną procedurę z listy W2.

**Tab. 22**  
**Koszt porady ginekologicznej z USG.<sup>30</sup>**

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	62,51

\* 1 punkt = 8,93 zł (patrz Tab. 21)

### Transfuzja krwi

Koszty transfuzji krwi oszacowano poprzez uwzględnienie kosztu hospitalizacji związanej z podaniem krwi oraz kosztów 2 jednostek krwi (Tab. 23).

**Tab. 23**  
**Koszt transfuzji krwi.**<sup>31,32</sup>

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt [zł]*
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	5	260,00
5.53.01.0000940	Przetoczenie koncentratu/ napromienianego koncentratu krwinek czerwonych	3,47 za jednostkę	180,44
Średni koszt transfuzji [zł]			620,88

\* 1 punkt = 52 zł

#### 2.6.10.5 Zużycie przedoperacyjne

Zużycie zasobów zróżnicowano w zależności od ciężkości krwawienia miesięczkowego, tj. zgodnie ze stanami zdrowia występującymi w modelu. Częstość porad i transfuzji krwi określono na podstawie ustaleń ze spotkania ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej.<sup>17</sup> Do modelu wprowadzono częstość miesięczną (Tab. 24).

Oszacowanie kosztów jednostkowych: porady ginekologicznej z USG i bez USG oraz transfuzji krwi zamieszczono w rozdziale 2.6.10.4.

**Tab. 24**  
**Zużycie zasobów u pacjentek w okresie przedoperacyjnym.**

Procedura	Odsetek pacjentek [%]	Częstość	Częstość na miesiąc
Stan zdrowia: brak/łagodne krwawienie miesięczkowe			
Porada ginekologiczna z USG	100%	1x na 3-6 miesięcy	1/(4,5)
Porada ginekologiczna bez USG	0%	-	-
Transfuzja krwi	0%	-	-
Stan zdrowia: ciężkie krwawienie miesięczkowe			
Porada ginekologiczna z USG	70%	1x na 3 miesiące	1/3*0,7
Porada ginekologiczna bez USG	30%	1x na 3 miesiące	1/3*0,3
Transfuzja krwi	1-5%	jednorazowo	1/5*0,03†

† przyjęto wystąpienie jednej transfuzji w okresie przed operacją, zgodnie z założeniami czas oczekiwania na operację wynosi 5 miesięcy

#### 2.6.10.6 Zużycie w okresie po operacji

Zużycie zasobów, zróżnicowane w zależności od ciężkości krwawienia miesięczkowego oraz wystąpienia histerektomii, określono na podstawie ustaleń ze spotkania ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej.<sup>17</sup> Wyróżniono stan histerektomii ze względu na brak możliwości występowania objawów mięśniaków po usunięciu macicy. Oszacowanie kosztów jednostkowych: porady ginekologicznej z USG i bez USG oraz transfuzji krwi zamieszczono w rozdziale 2.6.10.4.

**Tab. 25**  
**Zużycie zasobów u pacjentek w okresie po operacji.**

Procedura	Odsetek pacjentek [%]	Częstość	Częstość w miesiącu
Stan zdrowia: brak/łagodne krwawienie miesięczkowe			
Porada ginekologiczna z USG	40%	1x po miesiącu, następnie 1x po roku od zabiegu	1/12*0,4
Porada ginekologiczna bez USG	60%	1x po miesiącu, następnie 1x po roku od zabiegu	1/12*0,6
Transfuzja krwi	0%	-	-
Stan zdrowia: ciężkie krwawienie miesięczkowe			
Porada ginekologiczna z USG	70%	1x na 3 miesiące	1/3*0,7
Porada ginekologiczna bez USG	30%	1x na 3 miesiące	1/3*0,3
Transfuzja krwi	1-5%	jednorazowo	1/5*0,03†
Stan zdrowia: po histerektomii			
Porada ginekologiczna z USG	0%	-	-
Porada ginekologiczna bez USG	100%	1x po zabiegu i kolejna po roku od zabiegu (średnio 1 na rok)	1/12
Transfuzja krwi	0%	-	-

† jak w okresie oczekiwania na operację

#### 2.6.10.7 Koszty operacji

Koszty miomektomii i histerektomii określono na podstawie kosztu hospitalizacji w ramach JGP w 2013 roku. Grupę dopasowano na podstawie przypisanych procedur (Tab. 26).

**Tab. 26**  
**Koszty miomektomii i histerektomii na podstawie statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów z 2013.<sup>33</sup>**

Nazwa i kod JGP	Procedury*	Typ zabiegu	Koszt hospitalizacji w 2013 roku [zł]
M13 DUŻE ZABIEGI GÓRNEJ CZĘŚCI UKŁADU ROZRODCZEGO	Proste wycięcie macicy, Nadszyjkowe wycięcie macicy, Nadszyjkowe usunięcie macicy w asyście laparoskopowej [LASH]; Inne wycięcie macicy drogą pochwową	Histerektomia	3 633,24
M14 ŚREDNIE ZABIEGI GÓRNEJ CZĘŚCI UKŁADU ROZRODCZEGO	Usunięcie mięśniaka macicy	Miomektomia	2 378,40

\* przykłady procedur występujących w danej grupie JGP wykonywanych u pacjentek z mięśniakami macicy

#### 2.6.10.8 Koszty powikłań operacji

Odsetek pacjentek doświadczających powikłań po histerektomii określono na podstawie danych z publikacji Brummer 2011 (5297 procedur).<sup>34</sup> Odsetek pacjentek z

powikłaniami po miomektomii określono na podstawie opinii ekspertów ze względu na brak opublikowanych danych. Zgodnie z opinią ekspertów częstość:

- infekcji po miomektomii wynosi <5%, tym samym w analizie przyjęto 5%;
- częstość krwawienia pooperacyjnego to 1-5%, ze względu na powszechną opinię o niższym ryzyku powikłań miomektomii w porównaniu z histerektomią (ryzyko ok. 2,7%) dla miomektomii przyjęto wartość jak dla histerektomii;
- uszkodzenia narządów wynosi 0,5-1%, tym samym w analizie przyjęto wartość środkową, tj. 0,75%.

Eksperci nie wskazywali na występowanie niedrożności jelit po miomektomii.

Ze względu na brak wykonywania embolizacji tętnic macicznych przez ekspertów klinicznych nie poszukiwano danych o częstości występowania powikłań tego zabiegu. Dane wprowadzone do modelu zestawiono w Tab. 27.

Oszacowane koszty opisano w Tab. 28.

**Tab. 27**

**Odsetek pacjentów z powikłaniami po operacji na podstawie Brummer 2011<sup>34</sup> oraz opinii ekspertów.<sup>17</sup>**

Powikłanie	Histerektomia			Miomektomia		
	Brzuszna	Laparoskopowa	Pochwowa	Brzuszna	Laparoskopowa	Pochwowa
Infekcja	7,7%	6,7%	5,2%	5%	5%	5%
Krwawienie pooperacyjne	2,6%	2,7%	2,8%	2,6%	2,7%	2,8%
Uszkodzenia narządów	1,4%	1,7%	0,7%	0,75%	0,75%	0,75%
Niedrożność jelit	1%	0,3%	0,1%	0%	0%	0%

**Tab. 28**

**Koszt leczenia powikłania.<sup>33,35</sup>**

Nazwa i kod JGP	Sposób oszacowania kosztu	Koszt hospitalizacji w 2013 roku [zł]
<b>Infekcja</b>		
S60 Choroby zakaźne nie wirusowe	Średni koszt z dwóch JGP w ramach, których leczone są infekcje	2 329,19
S55 Gorączka niejasnego pochodzenia		1 510,59
Średnia arytmetyczna		1 919,89
<b>Krwawienie pooperacyjne</b>		
-	Założono, że krwawienie pojawia się w krótkim czasie po operacji i jest leczone w ramach bazowej JGP	0,00
<b>Uszkodzenia narządów</b>		
F42 Duże zabiegi jamy brzusznej	F42 Duże zabiegi jamy brzusznej, F32 Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego i F22 Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego (kod S36.4	8 547,45
F32 Duże i endoskopowe zabiegi jelita grubego		8 174,30

Nazwa i kod JGP	Sposób oszacowania kosztu	Koszt hospitalizacji w 2013 roku [zł]
F22 Duże i endoskopowe zabiegi jelita cienkiego	Uraz jelita cienkiego, S36.7 Uraz kilku narządów jamy brzusznej itp.), L23 Średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym (57.93 Opanowanie krwawienia pooperacyjnego z pęcherza moczowego, 57.811 Zaopatrzenie urazowego pęknięcia pęcherza proste, 57.812 Zaopatrzenie urazowego pęknięcia pęcherza skomplikowane). Najczęściej uszkodzenie narządów wg Brummer 2011 dotyczyło układu wydalniczego. Ze względu na wysokie koszty leczenia uszkodzeń jelit a także ich mniejszą częstość koszt tego powikłania konserwatywnie ustalono na wartości dla JGP L23	10 135,41
L23 Średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym		2 173,49
Wartość w scenariuszu podstawowym (wartość dla JGP L23)		2 173,49
Niedrożność jelit		
F46 Choroby jamy brzusznej	Koszt grupy F46 (Choroby jamy brzusznej). W ramach tej grupy znajduje się kod kierunkowy K91.3 Pooperacyjna niedrożność jelitowa	1 608,14

### 2.6.10.9 Koszt działań niepożądanych

Koszt działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych o sposobie leczenia tych działań uzyskanych z dokumentu zawierającego ustalenia ze spotkania ekspertów Europy Środkowo-Wschodniej.<sup>17</sup> Koszt działań niepożądanych jest szacowany na podstawie wprowadzonych kosztów jednostkowych leków i porad ginekologicznych z USG i bez USG. Założono, że koszt miesięczny związany z działaniem niepożądanym naliczany jest przez cały okres trwania leczenia (okres przedoperacyjny).

Zgodnie z obwieszczeniem MZ obecne na liście refundacyjnej substancje czynne należące do selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) są refundowane tylko we wskazaniu: choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe. Z tego względu koszt leczenia uderzeń gorąca za pomocą SSRI ponoszony jest przez pacjenta. Koszt ten oszacowano zakładając, że cena detaliczna poza refundacją jest taka sama jak w przypadku refundacji. Oszacowanie zamieszczono w Tab. 31. W szacowaniu kosztów pominięto substancję czynną fluwoksaminę ze względu na brak zaleceń do stosowania w przeciwdziałaniu uderzeniom gorąca.<sup>36</sup>

Koszt dawki dziennej NLPZ w leczeniu bólu brzucha i bólu głowy przyjęto jak w leczeniu bólu miesięczkowego po przeanalizowaniu dawkowania opisanego w ChPL NLPZ.

Wskazywany przez ekspertów Mastodynon oraz magnez nie są refundowane. Koszt stosowania tych preparatów z perspektywy wspólnej oszacowano na podstawie danych z aptek internetowych (Tab. 30).

#### Tab. 29

#### Koszt leczenia działań niepożądanych na podstawie opinii ekspertów.<sup>17</sup>

Działanie niepożądane	Leczenie
Uderzenia gorąca	15% pacjentek korzysta z porady ginekologicznej z czego 10%

Działanie niepożądane	Leczenie
	otrzymuje SSRI. Oszacowanie dziennej dawki zamieszczono w Tab. 31. Założono, że lek jest stosowany przez cały okres terapii wywołującej to działanie niepożądane.
Utrata gęstości kości	Nie szacowano, ze względu na brak takiego działania niepożądanego po stosowaniu preparatu Esmya®
Zwiększenie grubości ściany macicy	Brak kosztów.
Ból głowy	1% pacjentek korzysta z porady ginekologicznej, pacjentki otrzymują NLPZ w takiej samej dawce jak w leczeniu bólu miesiączkowego (patrz oszacowanie Tab. 19).
Ból/tkliwość piersi	5% pacjentek korzysta z porady ginekologicznej, pacjentki otrzymują Mastodynon i magnez przez cały okres terapii wywołującej to działanie niepożądane.
Ból brzucha	80% pacjentek korzysta z porady ginekologicznej z USG, pacjentki otrzymują NLPZ w takiej samej dawce jak w leczeniu bólu miesiączkowego (patrz oszacowanie Tab. 19).

**Tab. 30**  
**Koszt dziennej dawki preparatów stosowanych w leczeniu bólu/tkliwości na podstawie 5 losowo wybranych aptek w dniu 02.07.2014.**

Apteka	Cena za opakowanie [zł]	Koszt dnia terapii z perspektywy wspólnej [zł]
<b>Mastodynon, 60 tabletek (dawkowanie: 2 tabletki dziennie)</b>		
<a href="http://www.cefarm24.pl/">http://www.cefarm24.pl/</a>	34,25	1,141666667
<a href="http://www.doz.pl/">http://www.doz.pl/</a>	38,49	1,283
<a href="http://www.i-apteka.pl/">http://www.i-apteka.pl/</a>	37,81	1,260333333
<a href="http://www.nowafarmacja.pl/">http://www.nowafarmacja.pl/</a>	33,99	1,133
<a href="http://www.aleleki.pl/">http://www.aleleki.pl/</a>	28,85	0,961666667
Średnia arytmetyczna		1,155933333
<b>MAGNEZ + B6 OPTIMAL - 100 tabletek (dawkowania: 1 tabletki dziennie)</b>		
<a href="http://www.cefarm24.pl/">http://www.cefarm24.pl/</a>	6,49	0,0649
<a href="http://www.doz.pl/">http://www.doz.pl/</a>	7,51	0,0751
<a href="http://www.tanie-leczenie.pl/">http://www.tanie-leczenie.pl/</a>	8,19	0,0819
<a href="http://www.nowafarmacja.pl/">http://www.nowafarmacja.pl/</a>	6,99	0,0699
<a href="http://www.aleleki.pl/">http://www.aleleki.pl/</a>	6,35	0,0635
Średnia arytmetyczna		0,07106
SUMA		1,226993333

**Tab. 31****Koszt dawki sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny stosowanych w leczeniu uderzeń gorąca.<sup>18,19</sup>**

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań od maja 2013 do kwietnia 2014	Udział w refundacji DDD*	Koszt dnia terapii pacjentki z mięśniakami† [zł]	
					Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Andepin	5909991065515	18,26	141196,9333	0,043601819	0,00	0,608666667
Bioxetin	5909990372317	22,93	149021,6667	0,046018108	0,00	0,764333333
Deprexetin	5909990747610	19,98	4186	0,001292643	0,00	0,666
Fluoksetyna EGIS	5909990776955	15,83	66172,14286	0,019071784	0,00	0,565357143
Fluoxetin Polpharma	5909990770311	19,42	77736	0,02400499	0,00	0,647333333
Fluxemed	5909990742509	14,43	49049,66666	0,015146609	0,00	0,481
Seronil	5909990374311	16,34	86315,66696	0,013327202	0,00	1,089333333
Seronil	5909990374328	47,58	9640,8	0,004961822	0,00	0,9516
Seronil	5909990374410	24	132530,6633	0,040925662	0,00	0,8
Seronil	5909990374427	66,99	35553,63	0,036596709	0,00	0,6699
Arketis tabletki 20 mg	5909990047109	23,39	81780	0,025253783	0,00	0,779666667
Parogen	5909990425877	21,68	140930	0,04351939	0,00	0,722666667
Parogen	5909990425884	41,85	36753	0,02269876	0,00	0,6975
Paroxinor	5909990798346	13,18	159435	0,049233761	0,00	0,439333333
Paxtin 20	5909990010189	22,82	47188	0,014571723	0,00	0,760666667
Paxtin 40	5909990010202	44,12	4933	0,003046635	0,00	0,735333333
Rexetin	5909991006310	24,38	99375	0,030687145	0,00	0,812666667
Xetanor 20 mg	5909990570515	23,39	62891	0,019420833	0,00	0,779666667
Asentra	5909990963218	19,92	131430,0014	0,037880058	0,00	0,711428571
Asentra	5909990963317	34,79	28676	0,016529689	0,00	0,62125
Asertin 100	5909990422685	28,81	100026,8	0,061776844	0,00	0,480166667
Asertin 50	5909990422692	13,75	388655,2667	0,120017314	0,00	0,458333333
Miravil	5909990804344	13,18	27742,60667	0,008566957	0,00	0,439333333
Miravil	5909990804368	24,84	7611	0,004700576	0,00	0,414
Sertagen	5909990046621	22,32	19351	0,011154485	0,00	0,398571429
Sertagen	5909990046690	11,87	66583	0,019190199	0,00	0,423928571
Sertralina KRKA	5909990919888	12,05	12737,93	0,003933491	0,00	0,401666667
Sertralina KRKA	5909990919987	22,57	4247	0,00262296	0,00	0,376166667
Sertraline Bluefish	5909991041106	11,36	184	5,68195E-05	0,00	0,378666667
Sertraline Bluefish	5909991041199	21,21	176	0,000108698	0,00	0,3535

Nazwa	EAN	Cena detaliczna [zł]	Liczba zrefundowanych opakowań od maja 2013 do kwietnia 2014	Udział w refundacji DDD*	Koszt dnia terapii pacjentki z mięśniakami† [zł]	
					Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Sertralinum 123ratio	5909990049943	14,08	129	3,98354E-05	0,00	0,469333333
Sertralinum 123ratio	5909990049981	24,84	97	5,99075E-05	0,00	0,414
Sertranorm	5909990663040	13,63	22270	0,006877009	0,00	0,454333333
Sertranorm	5909990663163	26,88	5216	0,003221417	0,00	0,448
Setaloft	5909990571925	13,75	400499,8667	0,123674943	0,00	0,458333333
Setaloft	5909990571963	28,81	107018,73	0,06609508	0,00	0,480166667
Stimuloton	5909990994816	23,39	25638,333	0,007917155	0,00	0,779666667
Zoloft	5909990753116	29,39	61982	0,017864123	0,00	1,049642857
Zoloft	5909990753215	50,26	7422	0,004278259	0,00	0,8975
Zotral	5909990013982	19,92	83335,21429	0,024018433	0,00	0,711428571
Zotral	5909990569472	34,79	10472	0,006036369	0,00	0,62125
Średnia ważona udziałem w refundacji w okresie od maja 2013 do kwietnia 2014					0,00	0,600122640

\* DDD wg WHO, tj. sertralina 50 mg, paroksetyna 20 mg, fluoksetyna 20 mg; † dawki w leczeniu uderzeń gorąca za badaniami klinicznymi, tj. dawka sertraliny 50 mg<sup>37</sup>, dawka paroksetyny 20 mg<sup>38</sup>, dawka fluoksetyny 20 mg<sup>39</sup>



## 2.6.11 Użyteczności i dekrementy

### 2.6.11.1 Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności stanów zdrowia poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego. Metodykę i wyniki przeglądu zamieszczono w aneksie 7.2.

Poszukiwano wartości użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- brak/łagodne krwawienie oraz ciężkie krwawienie u pacjentek z mięśniakami macicy;
- wartość stanu zdrowia w zależności od wieku u kobiet z populacji generalnej;
- użyteczności związane z operacją;
- obniżenie wartości stanu zdrowia wynikające z niepłodności.

Starano się uzyskać jak najwięcej wartości użyteczności z jednego źródła oraz ocenionych przy wykorzystaniu tej samej metody.

**Tab. 32**  
**Użyteczność stanów zdrowia w modelu - założenia.**

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Komentarz, źródło
<b>Faza przedoperacyjna (inicjująca leczenie)</b>		
Brak/łagodne krwawienie (PBAC ≤ 100)	0,830	Nagy 2014 <sup>44</sup> (na podstawie wyników badania PEARL II)
Ciężkie krwawienie (PBAC>100)	0,718	
<b>Faza operacyjna</b>		
Histerektomia brzuszna	0,833	Sculpher 2004. Zastosowano korektę w zależności od wieku na podstawie użyteczności w populacji generalnej.
Histerektomia laparoskopowa	0,854*	
Histerektomia pochwowa	0,852	
Miomektomia brzuszna	Jak dla histerektomii brzusznej	Założenie takich samych różnic w użyteczności stanów zdrowia jak po histerektomii. Zróznicowano ze względu na stosowaną technikę operacji.
Miomektomia laparoskopowa	Jak dla histerektomii laparoskopowej	
Miomektomia pochwowa	Jak dla histerektomii pochwowej	
Embolizacja tętnic macicznych	Nie szacowano	Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych wskazują na ograniczone stosowanie tej techniki w leczeniu mięśniaków macicy. Żaden z ekspertów klinicznych nie stosuje tej metody. <sup>8</sup>
<b>Faza pooperacyjna</b>		
Brak/łagodne krwawienie (PBAC ≤ 100)	W zależności od wieku	Jak w populacji generalnej.
Ciężkie krwawienie (PBAC>100)	0,718	Założenie o takiej samej wartości jak w fazie inicjującej leczenie, tj. na podstawie badania PEARL II.
Po histerektomii	W zależności od wieku	Jak w populacji generalnej (w zależności od wieku) z uwzględnieniem spadku użyteczności wynikającego z wystąpienia niepłodności
Menopauza	W zależności od wieku	Na podstawie użyteczności w populacji generalnej z korektą

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Komentarz, źródło
		wystąpienia przedwczesnej utraty płodności.
Zgon	0	Założenie

\* średnia arytmetyczna wartości dla dwóch grup, w których stosowano technikę laparoskopową.

### *Brak/łagodne krwawienie oraz ciężkie krwawienie u pacjentek z mięśniakami macicy*

W ramach przeglądu odnaleziono analizę ekonomiczną zawierającą użyteczności dla stanów zdrowia w zależności od nasilenia krwawienia. Użyteczności w analizie zostały uzyskane na podstawie wyników badania PEARL II. Zgodnie z opisaną w publikacji metodyką wartości użyteczności zostały uzyskane poprzez zmapowanie wyników kwestionariusza UFS-QOL (*Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*).<sup>‡</sup> Mapowanie do wartości EQ-5D wykonano za pomocą algorytmu stworzonego przez Rowen i Brazier.

Zgodnie z modelem pacjentki w stanie zdrowia brak/łagodne krwawienie w okresie pooperacyjnym (o ile nie oczekiwały na reoperację) mają przypisaną użyteczność występującą w populacji generalnej, gdyż operacja chirurgiczna powinna poprawić stan zdrowia chorych.

### *Wartość stanu zdrowia w zależności od wieku u kobiet z populacji generalnej*

Użyteczności pochodziły z publikacji Golicki 2010.<sup>40</sup> Zostały one wyznaczone w populacji polskich kobiet w rozbiciu na grupy wiekowe. Dane z publikacji zostały zmodyfikowane tak by odpowiadały przedziałom wiekowym występującym w modelu. Zestawienie danych z publikacji i zmodyfikowanych zestawiono w Tab. 33. Modyfikacja polegała na uśrednieniu wartości z dwóch przedziałów wiekowych badania Golicki 2010, które obejmowały przedział występujący w modelu.

**Tab. 33**

**Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji kobiet z Golicki 2010<sup>40</sup> oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu.**

Golicki 2010		Zmodyfikowane		Modyfikacja
Przedział wiekowy	Użyteczność	Przedział wiekowy	Użyteczność	
18-24 lata	0,909	20-29 lat	0,8785	Średnia z przedziału 18-24 i 25-34
25-34 lata	0,848	30-39 lat	0,833	Średnia z przedziału 25-34 i 35-44
35-44 lata	0,818	40-49 lat	0,8115	Średnia z przedziału 35-44 i 45-54
45-54 lata	0,805	50-59 lat	0,795	Średnia z przedziału 45-54 i 55-64
55-64 lata	0,785	60-69 lat	0,7505	Średnia z przedziału 55-64 i ≥65
≥ 65 lat	0,716	70-79 lat	0,716	Wartość dla przedziału ≥65
-	-	80-89 lat	0,716	Wartość dla przedziału ≥65

### *Faza operacyjna*

Wartości użyteczności dla pacjentek znajdujących się w fazie operacyjnej (1 cykl modelu) odpowiadały operacji oraz okresowi rekonwalescencji po operacji (1 miesiąc).

<sup>‡</sup> W badaniu PEARL I nie oceniano użyteczności ani jakości życia dającej możliwość uzyskania wartości użyteczności

Tym samym użyteczność dla fazy operacyjnej można interpretować jako użyteczność stanu, w którym jakość życia zdeterminowana jest operacją oraz związanymi z nią komplikacjami.

Każda z wartości indeksu użyteczności dla stanu zdrowia w fazie operacji została przemnożona przez wartość użyteczności z populacji generalnej w zależności od wieku. Wartości użyteczności dla fazy operacyjnej poszukiwano w toku przeglądu systematycznego (patrz aneks 7.2). Poszukiwano badania, które różnicowałyby wartości użyteczności w zależności od zastosowanej techniki operacyjnej. Odnaleziono badanie Sculpher 2004 zawierające oszacowanie użyteczności dla histerektomii: brzusznej, laparoskopowej oraz pochwowej. Nie odnaleziono podobnego badania dla zabiegu miomektomii. Biorąc pod uwagę, że na jakość życia pacjentek ma wpływ zastosowana technika zabiegu (operacja otwarta, laparoskopowa, przezpochwowa) niż typ (miomektomia, histerektomia) miomektomii przypisano takie same wartości jak dla histerektomii.

#### *Obniżenie płodności*

Obniżenie płodności uwzględniono w stanach zdrowia, które prowadzą do przedwczesnej utraty płodności, tj. stan po histerektomii (wycięcie macicy) oraz wystąpienie menopauzy.

Zgodnie z danymi literaturowymi wystąpienie przedwczesnej niepłodności wiąże się z utratą użyteczności. Wąg użyteczności dla przedwczesnej utraty płodności poszukiwano w ramach przeglądu systematycznego (patrz aneks 7.2). Odnaleziono dwa badania określające wpływ niepłodności na użyteczność stanu zdrowia. W obu przypadkach zastosowano metodę handlowania czasem. Liczebność populacji w obu badaniach była podobna. Ze względu na zaobserwowane rozbieżności w ocenie stanu zdrowia w zależności od grupy badanej podjęto decyzję o wyznaczeniu mediany wartości z 4 badanych grup. Tym samym do scenariusza podstawowego wybrano wartość wynoszącą 0,84. Niepłodność powoduje obniżenie wartości użyteczności stanu zdrowia do poziomu 0,84 stanu idealnego określonego w wykorzystanej metodzie TTO na 1. Tym samym wartości użyteczności z populacji generalnej zostały odpowiednio zmniejszone tak by wartości użyteczności u kobiet z niepłodnością stanowiły 0,84 wartości użyteczności populacji generalnej. Uznano, że możliwości rozrodcze kobiety w wieku >49. r.ż. są ograniczone, tym samym nie obniżano użyteczności stanu zdrowia w przypadku wystąpienia niepłodności w tej grupie kobiet.

#### **Tab. 34**

#### **Redukcja użyteczności stanu zdrowia spowodowana wystąpieniem niepłodności na podstawie mediany z badań Smith 2008<sup>42</sup> i Trent 2011.<sup>41</sup>**

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji generalnej	Odsetek wartości użyteczności populacji generalnej u niepłodnych pacjentek
20-29 lat	0,8785	0,84
30-39 lat	0,833	0,84
40-49 lat	0,8115	0,84
50-59 lat	0,795	1

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji generalnej	Odsetek wartości użyteczności populacji generalnej u niepłodnych pacjentek
60-69 lat	0,7505	
70-79 lat	0,716	
80-89 lat	0,716	

**Tab. 35**

**Publikacje zawierające wartości użyteczności dla niepłodności odnalezione w toku przeglądu systematycznego.**

Kod publikacji	Grupa	Użyteczność
Trent 2011 <sup>41</sup>	Rodzice (N=121)	0,91
	Nastolatki (N=134)	0,84
Smith 2008 <sup>42</sup>	Grupa z PID (N=56)	0,76
	Grupa bez PID (N=150)	0,84
Mediana		0,84

PID- zapalenie narządów miednicy mniejszej

### *Działania niepożądane*

Założono, że wpływ działań niepożądanych na użyteczność stanów zdrowia jest niewielka. Nie badano wpływu wystąpienia działań niepożądanych na jakość życia pacjentek z mięśniakami macicy. Tym samym nie wprowadzano dekrementów użyteczności dla działań niepożądanych. Najczęściej występujące działanie niepożądane i najbardziej różnicujące obie technologie to zwiększenie grubości endometrium. Anomalia ta jednak nie wpływa na jakość życia a była wykrywana podczas rutynowych badań USG wykonywanych zgodnie z protokołem badania randomizowanego. Częstość pozostałych działań niepożądanych była zbliżona między porównywanymi technologiami. Stąd też ewentualny wpływ różnic mógłby być niewielki.

## **2.7 Analiza wrażliwości**

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości zbadano wpływ istotnych założeń na wyniki analizy. Analizowane scenariusze opisano w Tab. 36.

**Tab. 36**  
**Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości.**

Zmieniane założenie/wartość wejściowa	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie zmiany
Czas leczenia preparatem Esmya®	5 miesięcy	6 miesięcy	W badaniu octanu uliprystalu nie wszystkie kobiety zdecydowały się na przedłużenie terapii octanem uliprystalu o kolejny 3-miesięczny cykl. W scenariuszu podstawowym średni czas leczenia określono na podstawie odsetka pacjentek przedłużających leczenie. Zgodnie z ChPL preparat Esmya może być stosowany przez maksymalnie dwa cykle, tj. 6 miesięcy. Testowano założenie, że wszystkie pacjentki zdecydują się na kontynuację leczenia.
Dekrement użyteczności związany z niepłodnością w grupie wiekowej 40-49 lat	0,84	1	Założenie o braku dekrementu w grupie wiekowej w wieku 40-49 lat ze względu na możliwość zmniejszonego znaczenia płodności w tej grupie pacjentek ze względu na mniejszą chęć posiadania potomstwa. Zmiana tej wartości pozwoli ocenić wpływ niepłodności na wyniki analizy.
Odsetek pacjentek z brakiem/łagodnym krwawieniem, które nie przechodzą operacji oraz udział poszczególnych typów operacji w tej grupie.	Brak operacji: 0% Histerektomia brzuszna: 15% Histerektomia laparoskopowa: 15% Histerektomia pochwowa: 0% Miomektomia brzuszna: 49% Miomektomia laparoskopowa: 21% Miomektomia pochwowa: 0% Embolizacja: 0%	Brak operacji: 20% Histerektomia brzuszna: 12% Histerektomia laparoskopowa: 12% Histerektomia pochwowa: 0% Miomektomia brzuszna: 39,2% Miomektomia laparoskopowa: 16,8% Miomektomia pochwowa: 0% Embolizacja: 0%	Zgodnie z opinią uzyskaną na spotkaniu ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej ryzyko przeprowadzenia operacji jest większe, gdy krwawienie trwa dłużej, tj. powyżej 12 tygodni: RR=1,25.16 W modelu nie wyróżniono stanu zdrowia związanego z długim okresem krwawienia, ze względu na brak śledzenia przez model czasu krwawienia. Tym samym aby uzależnić ryzyko operacji od nasilenia objawów klinicznych można zróżnicować ryzyko operacji w zależności od ciężkości krwawienia. Zgodnie ze strukturą modelu ryzyko operacji lub reoperacji przypisywane jest pacjentkom w momencie znalezienia się w stanie zdrowia ciężkie krwawienie. Od tej chwili pacjentki wchodzi do fazy przedoperacyjnej, w czasie której mogą doświadczyć zmiany stanu zdrowia na brak/łagodne krwawienie. Analizując tablicę prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia, należy stwierdzić, że ryzyko zmiany stanu zdrowia na brak/łagodne a następnie powrotu do stanu zdrowia: ciężkie krwawienie jest relatywnie niewielkie. Tym samym w grupie pacjentek z ciężkim krwawieniem przed operacją większość chorych ma ciężkie krwawienia przez cały okres przedoperacyjny. Jednak ze względu na niepewność takiego założenia podjęto decyzję o nieuwzględnieniu tej korekty w scenariuszu podstawowym. Jest to podejście konserwatywne. Wpływ takiej korekty oceniono w ramach analizy wrażliwości. Odsetek pacjentek bez operacji na koniec okresu przedoperacyjnego w grupie z brakiem/łagodnym krwawieniem określono biorąc pod uwagę, że wszystkie pacjentki z ciężkim krwawieniem przechodzą

Zmieniane założenie/wartość wejściowa	Wartość w scenariuszu podstawowym	Wartość w sc. analizy wrażliwości	Uzasadnienie zmiany
			operację a RR pomiędzy ciężkim krwawieniem a brakiem/łagodnym krwawieniem wynosi 1,25.
Stopy dyskontowe	Koszty: 5% Efekty: 3,5%	1 scenariusz: koszty i efekty 0% 2 scenariusz: koszty i efekty 5% 3 scenariusz: koszty 5%, efekty 0%	Zgodnie z zaleceniami AOTM.
Horyzont czasowy	Do menopauzy	10-letni	Każde modelowanie może się różnić od rzeczywistości. Różnica ta może się zwiększać wraz ze zwiększającym się horyzontem modelowania. Preparat Esmya® stosowany jest tylko na początku horyzontu czasowego modelu, tj. przed operacją a więc największe efekty preparatu powinny być obserwowane w początkowej fazie modelu. Testowano wpływ skrócenia horyzontu czasowego analizy na wyniki, przez co sprawdzono jak duży udział w efektywności kosztowej mają efekty uzyskiwane w dalszym horyzoncie czasowym.
Natychmiastowa operacja jako standardowa terapia	Czas oczekiwania: 3 miesiące	Czas oczekiwania: 0 miesięcy	Zgodnie z sugestią AOTM. Ankieta wśród ekspertów klinicznych wskazuje, że czas oczekiwania na operację wynosi od 1,5 do 4 miesięcy (mediana 3 miesiące).

## **2.8 Walidacja**

### ***Walidacja wewnętrzna***

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe.

### ***Walidacja konwergencji***

Walidację konwergencji przeprowadzono poprzez porównanie założeń wykorzystanego modelu z modelem z węgierskiej analizy ekonomicznej.<sup>44</sup>

Jedną z ważniejszych różnic pomiędzy modelami było uwzględnienie w węgierskim modelu stanu zdrowia związanego z długotrzymującym się ciężkim krwawieniem. Brak tego stanu w modelu wykorzystanym w polskiej analizie jest jednym z ograniczeń analizy.

Wyniki analiz w zakresie QALY trudno porównać ze względu na różnice w założeniach modelu wynikające m.in. ze średniego wieku kohorty rozpoczynającej leczenie (30 lat vs 42 lata) oraz występowania w polskiej analizie możliwości zastosowania dwóch cykli terapii octanem uliprystalu (w porównaniu do 1 cyklu w analizie węgierskiej). Możliwość zastosowania 2 cykli została niedawno zatwierdzona przez EMA.

### ***Walidacja zewnętrzna***

Skuteczność leczenia preparatem Esmya® została określona w modelu na podstawie danych z badań klinicznych octanu uliprystalu poprzez określenie prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia (o różnych nasileniach krwawienia) w okresie przedoperacyjnym. Dane z badania PEARL I obejmowały czas leczenia dla pierwszego cyklu terapii. Założenie o takiej samej skuteczności drugiego cyklu terapii zostało wykonane po przeanalizowaniu utrzymującego się efektu leczenia w badaniu oceniającym kontynuację leczenia (PEARL III).

### 3 WYNIKI

#### 3.1 Scenariusz podstawowy

Wyniki scenariusza podstawowego przedstawiono w Tab. 37. Oszacowanie cen progowych zamieszczono w Tab. 38.

Zastosowanie leczenia preparatem Esmya® przez średnio 5 miesięcy przed operacją pozwala na uzyskanie [REDACTED] względem standardowej terapii. Koszt octanu uliprystalu to [REDACTED] z perspektywy NFZ. Koszt całkowity leczenia pacjentek stosujących preparat Esmya® jest większy o [REDACTED] z perspektywy NFZ. Wartość ICUR wyniosła [REDACTED] a więc znacznie mniej niż próg efektywności kosztowej określony ustawą. Zmiana perspektywy nieznacznie zwiększyła wartość ICUR (o ok. 1%).

**Tab. 37**  
Wyniki analizy: scenariusz podstawowy.

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Esmya®	Standardowa terapia	Różnica	Esmya®	Standardowa terapia	Różnica
QALY	[REDACTED]	14,795	[REDACTED]	[REDACTED]	14,795	[REDACTED]
Koszt preparatu Esmya [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt podania leków [zł]	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Koszty leków w terapii uzupełniającej [zł]	21,89	28,09	-6,20	120,39	106,90	13,50
Koszt monitorowania leczenia [zł]	76,98	59,29	17,69	76,98	59,29	17,69
Koszt leczenia działań niepożądanych [zł]	1,37	2,45	-1,08	1,91	2,87	-0,96
Koszt operacji [zł]	3 313,52	3 413,77	-100,25	3 313,52	3 413,77	-100,25
Koszt powikłań operacji [zł]	160,85	166,93	-6,08	160,85	166,93	-6,08
Koszt monitorowania po operacji [zł]	579,54	562,80	16,74	579,54	562,80	16,74
Koszt całkowity [zł]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [zł/QALY]	-	-	[REDACTED]	-	-	[REDACTED]

**Tab. 38**  
Ceny progowe zbytu netto opakowania preparatu Esmya® dla scenariusza podstawowego.

Perspektywa	Cena zbytu netto opakowania [zł]*
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

\* próg efektywności kosztowej wynosi 119 577 zł/QALY



### 3.2 Analiza wrażliwości

Wyniki analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 39. Wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości zamieszczono w Tab. 40.

**Tab. 39**  
**Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.**

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Esmya®	Standardowa terapia	Różnica	Esmya®	Standardowa terapia	Różnica
Czas stosowania preparatu Esmya® wynoszący 6 miesięcy (pełne dwa cykle leczenia)						
QALY		14,795			14,795	
Koszt Esmya® [zł]						
Koszt całkowity [zł]						
ICUR [zł/QALY]	-	-		-	-	
Brak dekrementu użyteczności związanego z niepłodnością w grupie wiekowej 40-49 lat						
QALY		15,228			15,228	
Koszt Esmya® [zł]						
Koszt całkowity [zł]						
ICUR [zł/QALY]	-	-		-	-	
Zróżnicowanie ryzyka operacji od nasilenia krwawienia poprzez ustalenie odsetka pacjentek z brakiem/łagodnym krwawieniem, które nie przechodzą operacji						
QALY		14,818			14,818	
Koszt preparatu Esmya® [zł]						
Koszt całkowity [zł]						
ICUR [zł/QALY]	-	-		-	-	
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych						
QALY		12,314			12,314	
Koszt Esmya® [zł]						
Koszt całkowity [zł]						
ICUR [zł/QALY]	-	-		-	-	
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych						
QALY		24,671			24,671	
Koszt Esmya®						

	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Esmya®	Standardowa terapia	Różnica	Esmya®	Standardowa terapia	Różnica
[zł]						
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	████████	-	-	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych						
QALY	████████	24,671	████████	████████	24,671	████████
Koszt Esmya® [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	████████	-	-	████████
Horyzont 10-letni						
QALY	████████	6,469	████████	████████	6,469	████████
Koszt Esmya® [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	████████	-	-	████████
Natychmiastowa operacja jako standardowa terapia						
QALY	████████	14,725	████████	████████	14,725	████████
Koszt Esmya® [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszt całkowity [zł]	████████	████████	████████	████████	████████	████████
ICUR [zł/QALY]	-	-	████████	-	-	████████

**Tab. 40**  
**Ceny progowe zbytu netto opakowania preparatu Esmya® dla scenariuszy analizy wrażliwości.**

Scenariusz	Perspektywa	Cena zbytu netto opakowania [zł]
Czas stosowania preparatu Esmya® wynoszący 6 miesięcy (pełne dwa cykle leczenia)	NFZ	████████
	Wspólna	████████
Brak dekrementu użyteczności związanego z niepłodnością w grupie wiekowej 40-49 lat	NFZ	████████
	Wspólna	████████
Zróżnicowanie ryzyka operacji od nasilenia krwawienia poprzez ustalenie odsetka pacjentek z brakiem/łagodnym krwawieniem, które nie przechodzą operacji	NFZ	████████
	Wspólna	████████
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych	NFZ	████████
	Wspólna	████████
Stopa dyskontowa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych	NFZ	████████
	Wspólna	████████

Scenariusz	Perspektywa	Cena zbytu netto opakowania [zł]
Stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	NFZ	
	Wspólna	
Horyzont 10-letni	NFZ	
	Wspólna	
Natychmiastowa operacja jako standardowa terapia	NFZ	
	Wspólna	

## **4 OGRANICZENIA**

Zgodnie z opinią uzyskaną na spotkaniu ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej ryzyko przeprowadzenia operacji jest większe, gdy krwawienie trwa dłużej, tj. powyżej 12 tygodni: RR=1,25.<sup>17</sup> W modelu nie wyróżniono stanu zdrowia związanego z długim okresem krwawienia, ze względu na brak śledzenia przez model czasu krwawienia. Zgodnie z wynikami badania preparat Esmya® powoduje u znacznej części zaprzestanie krwawień. Tym samym brak uwzględnienia tego stanu w modelu może wpłynąć negatywnie na wyniki użyteczności kosztowej octanu uliprystалу. Podjęto próbę uwzględnienia tego parametru poprzez wprowadzenie odsetka pacjentek rezygnujących w danym momencie z operacji w grupie pacjentek, u których nasilenie krwawienia zmniejszy się w okresie oczekiwania na operację (stan zdrowia: brak/łagodne krwawienie). Korektę wykonano tylko w ramach analizy wrażliwości. Wyniki wskazują na zwiększenie użyteczności kosztowej po korekcie ze względu na skuteczność preparatu Esmya® w zmniejszaniu nasilenia krwawień w okresie przedoperacyjnym.

Model nie umożliwił zróżnicowania udziału poszczególnych typów zabiegów wykonywanych u pacjentek między pierwszą operacją a reoperacją. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych (3 z 5) struktura udziałów zabiegów nie jest taka sama dla pierwszej i kolejnej operacji.

## 5 Dyskusja

### 5.1 Metody i wyniki

W przeprowadzonej analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model dostarczony przez zleceniodawcę. Model uwzględniał stany zdrowia zróżnicowane w zależności od krwawienia. Wyróżniono dodatkowo stan związany z operacją (1 miesięczny), stan po histerektomii oraz stan trwale bez objawów choroby. Ostatni stan nie był wykorzystany w analizie dla Polski ze względu na brak danych wskazujących na skuteczność uzyskiwania takiego stanu u pacjentek leczonych octanem uliprystalu. Brak tego typu danych jest wynikiem krótkiego horyzontu czasowego badań randomizowanych.

Koszty i efekty zdrowotne oceniono w horyzoncie czasowym do wystąpienia menopauzy. Takie podejście wynikało z wpływu zdarzeń modelu – histerektomii - na płodność kobiet, która powoduje zmniejszenie jakości życia kobiet w wieku rozrodczym. Dodatkowo u niektórych kobiet obserwowane są nawroty mięśniaków.

Leczenie preparatem Esmya® porównano ze standardową terapią, tj. brakiem aktywnego leczenia. Innym lekiem mającym rejestrację w leczeniu mięśniaków macicy są analogi GnRH. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi u kobiet z objawowymi mięśniakami macicy można zastosować leczenia analogami GnRH. Niestety takie leczenie związane jest z uciążliwymi działaniami niepożądanymi wynikającymi z zablokowania wydzielania hormonów (lutropiny, folikulotropiny), co wywołuje stan podobny do menopauzy. Efekty leczenia GnRH-a bardzo szybko ustępują po przerwaniu terapii. Ze względu na istotne objawy niepożądane i brak trwałego efektu leczenia, terapię analogami GnRH stosuje się przede wszystkim jako przygotowanie do operacyjnego usunięcia mięśniaków macicy, szczególnie w przypadkach głębokiej niedokrwistości przedoperacyjnej lub znacznie powiększonej macicy.<sup>43</sup> Działania niepożądane, brak refundacji (duży koszt leku) ograniczają ich stosowanie u kobiet z mięśniakami macicy..

Skuteczność leczenia preparatem Esmya® polega na zmniejszaniu nasilenia krwawienia. Dane dotyczące prawdopodobieństwa przejść między stanami określonymi ciężkością krwawienia pochodziły z badania randomizowanego octanu uliprystalu (PEARL I). Badanie to porównywało octan uliprystalu z brakiem aktywnego leczenia (placebo).

Zużycie zasobów dotyczące przebiegu leczenia pacjentek przed operacją oraz po operacji uzyskano z dokumentu zawierającego informacje o leczeniu pacjentek uzyskane podczas spotkania ekspertów z Europy Środkowo-Wschodniej.<sup>17</sup> Koszty jednostkowe określono na podstawie danych NFZ i MZ. Udział poszczególnych typów zabiegu w operacjach określono na podstawie wyników ankiety przeprowadzonej wśród polskich ekspertów.<sup>8</sup> Użyteczności stanów zdrowia zostały odnalezione w toku przeglądu systematycznego badań użyteczności. Uwzględniono dekrement związany z przedwczesną utratą płodności, która występuje u pacjentek po histerektomii będących

w wieku rozrodczym. Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej uzyskano ze strony Głównego Urzędu Statystycznego. Pozostałe dane pochodziły z opublikowanych badań.

Wyniki analizy wskazują na efektywność kosztową stosowania octanu uliprystalu w porównaniu ze standardową terapią polegającą na oczekiwaniu na zabieg. Wartość ICUR wyniosła [REDACTED] z perspektywy NFZ. Zmiana perspektywy nieznacznie zmieniła wartość ICUR na [REDACTED].

## **5.2 Wyniki innych analiz**

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedną analizę ekonomiczną dotyczącą octanu uliprystalu stosowanego w leczeniu pacjentek z mięśniakami macicy.

Odnaleziona analiza ekonomiczna<sup>44</sup> wykonana była dla Węgier z perspektywy płatnika w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano model Markowa. Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów zdrowotnych wynosiła 3,5%. Wyróżniono 3 stany zdrowia w zależności od nasilenia krwawienia: brak/łagodne krwawienie, ciężkie krwawienie, długotrwanie utrzymujące się ciężkie krwawienie, stany zdrowia związane z operacją oraz stany zdrowia po operacji. Prawdopodobieństwo przejść między stanami zdrowia w okresie przedoperacyjnym określono na podstawie danych z badania PEARL I. Terapie preparatem Esmya® porównano ze standardowym leczeniem oraz z natychmiastową histerektomią. Autorzy publikacji oceniali efektywność kosztową stosowania 1 cyklu terapii octanem uliprystalu. Wynikało to z ówczesnego braku rejestracji stosowania preparatu Esmya® dłużej niż 1 cykl. Zgodnie z ostatnią decyzją Europejskiej Agencji Leków preparat Esmya® może być stosowany przez 2 cykle leczenia.

Wyniki analizy węgierskiej wskazują na zysk [REDACTED] w porównaniu ze standardową terapią (tj. brakiem aktywnego leczenia). Wartość ICUR wyniosła [REDACTED].

## **6 WNIOSKI**

Leczenie octanem uliprystalu jest efektywne kosztowo w porównaniu ze standardową terapią. Koszt uzyskania QALY jest mniejszy niż próg efektywności kosztowej określony ustawą.<sup>§</sup>

---

<sup>§</sup> Próg wynosi 119 577 zł/QALY.

## 7 ANEKS

### 7.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem analiz ekonomicznych dotyczących stosowania octanu uliprystalu w leczeniu mięśniaków macicy:

- MEDLINE (PubMed): do 23.06.2014,
- EMBASE (embase.com): do 23.06.2014,
- Cochrane Library: do 23.06.2014.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDAKTOR] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDAKTOR]. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (Tab. 41, Tab. 42, Tab. 43). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Poszukiwano publikacji w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDAKTOR]. W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac (Ryc. 4).

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	analizy ekonomiczne uwzględniające koszty i efekty zdrowotne porównywanych technologii
<i>Populacja:</i>	kobiety z mięśniakami macicy
<i>Rodzaj interwencji:</i>	octan uliprystalu
<i>Porównanie:</i>	standardowa terapia
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej lub abstrakty konferencyjne
<i>Ograniczenia językowe:</i>	angielski, niemiecki, francuski, polski

Odrzucono analizy porównujące octan uliprystalu z analogami GnRH, ze względu na odrzucenie leuproreliny z komparatorów w analizie ekonomicznej. Uzasadnienie braku uwzględnienia leuproreliny w komparatorach analizy ekonomicznej zamieszczono w rozdziale 2.2.



**Tab. 41**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych octanu uliprystалу, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 23.06.2014.**

1	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]	2502
2	"Quality of Life"[Mesh]	115625
3	"Value of Life"[Mesh]	5373
4	"Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]	6720
5	"Models, Economic"[Mesh]	9962
6	"Markov Chains"[Mesh]	9481
7	"Monte Carlo Method"[Mesh]	19521
8	"Decision Trees"[Mesh]	8692
9	economic* [tw]	491498
10	cost* [tw]	444879
11	costing* [tw]	2814
12	costly [tw]	21249
13	costed [tw]	223
14	price* [tw]	23426
15	pricing* [tw]	3127
16	pharmacoeconomic* [tw]	2893
17	"quality of life" [tw]	190778
18	qol* [tw]	20488
19	hrqol* [tw]	7826
20	"Quality adjusted life year*" [tw]	2776
21	qaly* [tw]	5267
22	cba [tw]	24690
23	cea [tw]	17016
24	cua [tw]	852
25	utilit* [tw]	122282
26	markov* [tw]	16837
27	"monte carlo" [tw]	37096
28	"decision tree" [tw]	3516
29	"decision model" [tw]	1083
30	((#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29))	1136058
31	"ulipristal acetate" [tw]	112
32	ulipristal [tw]	187
33	esmya [tw]	3
34	"ulipristal acetate" [Supplementary Concept]	61
35	(#31 or #32 or #33 or #34)	187
36	(#35 and #30)	24

**Tab. 42**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych octanu uliprystalu, w bazie EMBASE (Embase.com), na dzień 23.06.2014.**

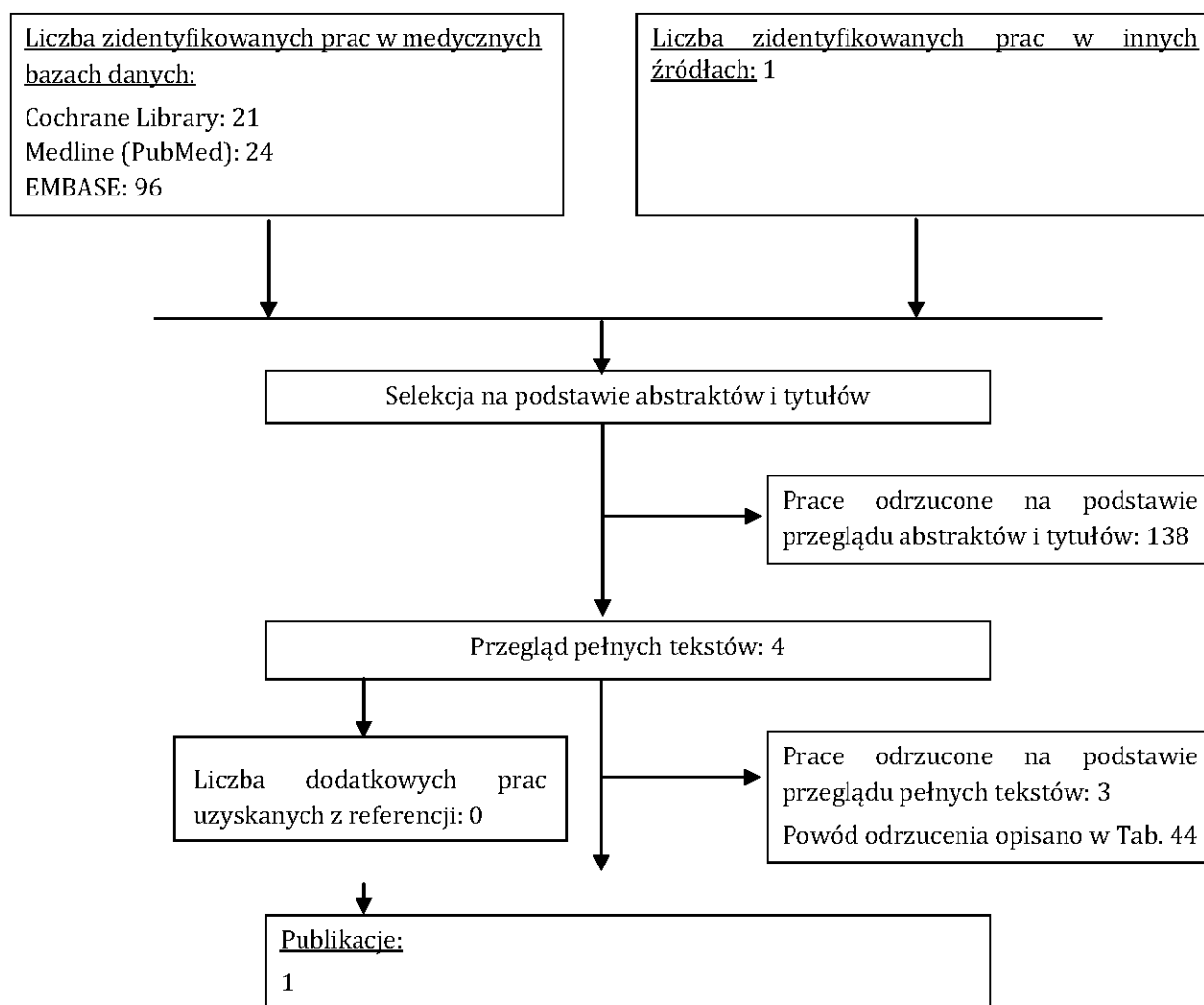
1	'health economics'/exp OR 'health economics' AND [embase]/lim	395711
2	'quality of life'/exp OR 'quality of life' AND [embase]/lim	261444
3	'value of life':ab,ti AND [embase]/lim	151
4	'quality adjusted life year'/exp OR 'quality adjusted life year' AND [embase]/lim	11784
5	'decision tree'/exp OR 'decision tree' AND [embase]/lim	4785
6	economic*:ab,ti AND [embase]/lim	142502
7	cost*:ab,ti OR costing*:ab,ti OR costly:ab,ti OR costed:ab,ti AND [embase]/lim	357341
8	price*:ab,ti OR pricing*:ab,ti AND [embase]/lim	23808
9	pharmacoeconomic*:ab,ti AND [embase]/lim	5342
10	expenditure*:ab,ti AND [embase]/lim	36581
11	value:ab,ti AND (money:ab,ti OR monetary:ab,ti) AND [embase]/lim	2654
12	'quality of life':ab,ti AND [embase]/lim	175152
13	hrqol*:ab,ti AND [embase]/lim	9907
14	quality:ab,ti AND adjusted:ab,ti AND life:ab,ti AND year*:ab,ti AND [embase]/lim	10765
15	qaly*:ab,ti AND [embase]/lim	8230
16	cba:ab,ti AND [embase]/lim	8733
17	cea:ab,ti AND [embase]/lim	19170
18	cua:ab,ti AND [embase]/lim	588
19	utilit*:ab,ti AND [embase]/lim	132950
20	markov*:ab,ti AND [embase]/lim	12278
21	'monte carlo':ab,ti AND [embase]/lim	20032
22	decision:ab,ti AND (tree*:ab,ti OR analys*:ab,ti OR model*:ab,ti) AND [embase]/lim	61455
23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1128186
24	'ulipristal'/exp AND [embase]/lim	416
25	ulipristal:ab,ti AND [embase]/lim	216
26	esmya:ab,ti AND [embase]/lim	10
27	#24 OR #25 OR #26	427
28	#23 AND #27	96

**Tab. 43**

**Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych octanu uliprystalu, w bazie Cochrane, na dzień 23.06.2014.**

1	ulipristal acetate	20
2	Ulipristal	21
3	Esmya	2
4	#1 or #2 or 3	21
	#4 in Cochrane Reviews	3
	#4 in Trials	14
	#4 in Technology Assessments	1
	#4 in Economic Evaluations	3

**Ryc. 4**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych octanu uliprystalu (diagram PRISMA).**



**Tab. 44**  
**Prace odrzucone na podstawie pełnych tekstów: przegląd analiz ekonomicznych.**

Kod publikacji	Powód odrzucenia
Nagy 2012 <sup>45</sup>	Publikacja pierwotna opublikowana w formie abstraktu konferencyjnego. W raporcie opisano tylko publikację zawierającą aktualizację ze względu na aktualność oszacowań a także na formę publikacji, tj. pełny tekst.
AWSMG (All Wales Therapeutics and Toxicology Center) <sup>46</sup>	Publikacja przedstawia wyniki analizy dla porównania octan uliprystalu vs analog gonadoliberyny. Analogi GnRH nie były komparatorem w analizie ekonomicznej dla Polski.
CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) <sup>47</sup>	Publikacja przedstawia wyniki analizy dla porównania octan uliprystalu vs analog gonadoliberyny. Analogi GnRH nie były komparatorem w analizie ekonomicznej dla Polski.

## 7.2 Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem publikacji zawierających dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia występujących w modelu ekonomicznym:

- MEDLINE (PubMed): do 23.06.2014 (Tab. 45),
- Cochrane: do 23.06.2014 (Tab. 46).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza [REDACTED] a następnie sprawdzona przez drugiego [REDACTED]

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby [REDACTED] W przypadku niezgodności dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Z analizy wykluczono publikacje w formie abstraktów konferencyjnych z uwagi na brak możliwości zweryfikowania danych zamieszczonych w abstrakcie. Poszukiwano publikacji w języku angielskim, francuskim, niemieckim i polskim. Odrzucano publikacje bez abstraktów.

W pierwszej kolejności poszukiwano publikacji zawierających wartości użyteczności dla stanów zdrowia występujących w formie pozwalającej na wprowadzenie do modelu. Gdyby nie odnaleziono wartości użyteczności dopuszczono możliwość kwalifikacji publikacji zawierających ocenę jakości życia, jeśli możliwe byłoby wiarygodne przekształcenie jakości życia na użyteczność. Poszukiwano badań zawierających zestawy kilku wartości użyteczności (np. dla wszystkich typów operacji) by zachować relację w użyteczności pomiędzy alternatywnymi stanami zdrowia. Dodatkowo brano pod uwagę wykorzystaną metodę uzyskania użyteczności. Starano się odnaleźć użyteczności uzyskane tą samą metodą.

Przebieg procesu wyszukiwania zamieszczono na diagramie PRISMA (Ryc. 5). Publikacje włączone do analizy opisano w rozdziale 2.6.11, natomiast publikacje odrzucone na etapie przeszukiwania pełnych tekstów wraz z przyczynami odrzucenia w Tab. 47.

**Tab. 45**

**Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 23.06.2014.**

1	uter* [tw]	259442
2	fibroid* [tw]	4264
3	#1 and #2	3486
4	myoma* [tw]	5268
5	leiomyoma* [tw]	19502
6	fibromyoma* [tw]	713
7	fibroleiomyoma* [tw]	116
8	pbac [tw]	218
9	"pictoral blood assessment chart" [tw]	0
10	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	23243
11	short form 36 [tw]	6442

12	SF36 [tw]	774
13	EQ 5D [tw]	3058
14	EQ5D [tw]	191
15	EuroQoL [tw]	2265
16	EQ-5D-3L [tw]	59
17	health utilities index [tw]	536
18	HUI [tw]	738
19	quality of well being [tw]	290
20	QWB [tw]	169
21	QALY [tw]	4313
22	Time trade-off [tw]	775
23	standard gamble [tw]	667
24	health status indicator [tw]	32
25	cost-utility [tw]	2538
26	Utilit* [tw]	122282
27	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	135446
28	#10 and #27	181
29	infertility [tw]	65501
30	"Infertility, Female"[Mesh]	23437
31	#29 or #30	65501
<b>32</b>	<b>#27 and #31</b>	<b>318</b>
33	polish [tw]	10419
34	poland [tw]	43175
35	#33 or #34	46779
<b>36</b>	<b>#27 and #35</b>	<b>161</b>
37	hysterectomy [tw]	36556
38	myomectomy [tw]	2247
39	fibroidectomy [tw]	5
40	#37 or #38 or #39	38082
41	#27 and #40	235
<b>42</b>	<b>#28 or #41</b>	<b>379</b>

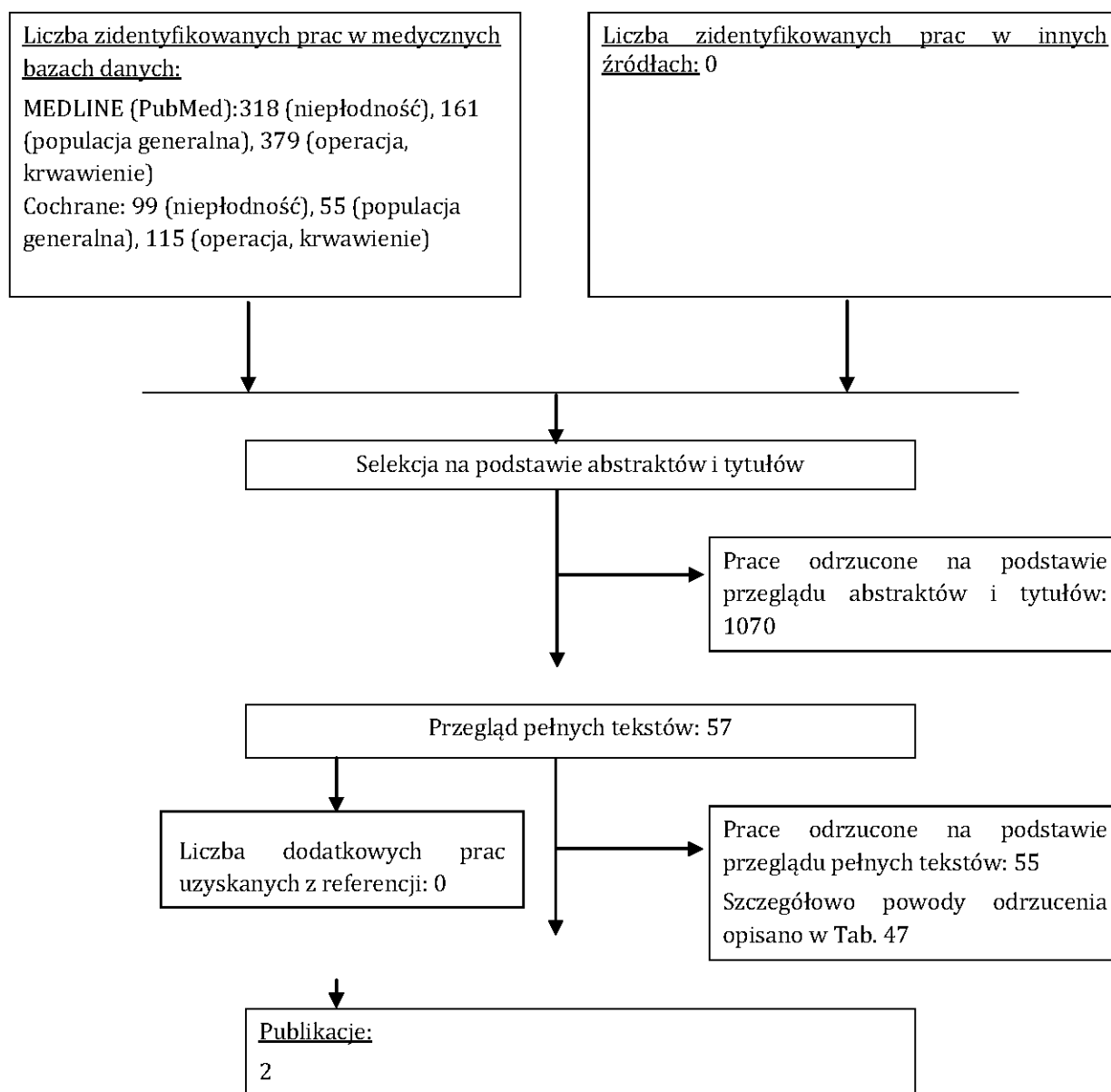
**Tab. 46**

**Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 23.06.2014.**

1	{short form 36}:ti,ab,kw	2484
2	{SF36}:ti,ab,kw	155
3	{EQ 5D}:ti,ab,kw	627
4	{EuroQoL}:ti,ab,kw	633
5	{health utilities index}:ti,ab,kw	340
6	{HUI}:ti,ab,kw	52
7	{quality of well being}:ti,ab,kw	9572
8	{QWB}:ti,ab,kw	33
9	{utilit*}:ti,ab,kw	5708
10	{quality adjusted life}:ti,ab,kw	5218
11	{QALY}:ti,ab,kw	598

12	(time trade-off):ti,ab,kw	134
13	(standard gamble):ti,ab,kw	94
14	(health status indicator):ti,ab,kw	1332
15	(cost-utility):ti,ab,kw	1002
16	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	22776
17	uter*:ti,ab,kw	9090
18	fibroid*:ti,ab,kw	338
19	#17 and #18	320
20	myoma*:ti,ab,kw	297
21	leiomyoma*:ti,ab,kw	538
22	fibromyoma*:ti,ab,kw	13
23	fibroleiomyoma*:ti,ab,kw	0
24	pbac:ti,ab,kw	28
25	pictoral blood assessment chart:ti,ab,kw	0
26	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	797
27	#16 and #26	39
28	infertility:ti,ab,kw	2892
29	MeSH descriptor: [Infertility, Female] explode all trees	1071
30	#28 or #29	2892
<b>31</b>	<b>#16 and #30</b>	<b>99</b>
32	polish:ti,ab,kw	974
33	poland:ti,ab,kw	562
34	#32 or #33	1440
<b>35</b>	<b>#16 and #34</b>	<b>55</b>
36	hysterectomy:ti,ab,kw	2869
37	myomectomy:ti,ab,kw	261
38	fibroidectomy:ti,ab,kw	0
39	#36 or #37 or #38	3063
40	#16 and #39	99
<b>41</b>	<b>#27 or #40</b>	<b>115</b>

**Ryc. 5**  
**Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA).**



**Tab. 47**  
**Prace odrzucone na podstawie pełnych tekstów: przegląd użyteczności.**

Kod publikacji	Powód odrzucenia
<b>Krwawienie miesięczkowe i operacja</b>	
Beinfeld 2004 <sup>48</sup>	Inna definicja stanów zdrowia. Brak zróżnicowania stanu krwawienia w zależności od ciężkości.
Clegg 2007 <sup>49</sup>	Inna definicja stanów zdrowia, brak rozróżnienia stanów zdrowia związanych z krwawieniem ze względu na nasilenie.
Cooper 1999 <sup>50</sup>	Brak stanów zdrowia z modelu.
Cooper 2001 <sup>51</sup>	Brak stanów zdrowia z modelu.
Coyne 2012 <sup>52</sup>	Brak oceny wartości po około miesiącu po operacji. Publikacja dotyczy walidacji kwestionariusza.

Kod publikacji	Powód odrzucenia
De Souza 2010 <sup>53</sup>	Brak wartości użyteczności. Brak możliwości przemapowania ogólnego wyniku kwestionariusza na użyteczność stanu zdrowia. Populacja dotyczyła pacjentek z ciężkim krwawieniem. W grupie znajdowały się pacjentki z PBAC ok. 80.
Dilek 2010 <sup>54</sup>	Ocena została wykonana 6 miesięcy po operacji. Brak wyników dla poszczególnych typów zabiegów.
Edwards 2007 <sup>55</sup>	Brak wyników dla poszczególnych typów zabiegów uwzględnionych w modelu. W grupie z operacją nie rozróżniono wyników ze względu na wykorzystaną technikę. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w Polsce nie wykonuje się embolizacji tętnic macicznych.
Ellstrom 1998 <sup>56</sup>	Tylko dwie techniki operacyjne. Konieczność mapowania wartości użyteczności.
Fennessy 2011 <sup>57</sup>	Wyznaczony stan zdrowia dotyczy okresu po operacji bez dokładnego zdefiniowania punktu czasowego. Stan z modelu dotyczy miesiąca po operacji. Wydaje się, że wartości w publikacji dotyczą okresu dłuższego, kiedy kobiety dochodzą do pełnej sprawności po operacji. Dodatkowo nie wyróżniono stanów zdrowia ze względu na stosowaną technikę, tj. brzuszna, laparoskopowa, pochwowa.
Frick 2009 <sup>58</sup>	Brak użyteczności dla stanów występujących w modelu. Brak określenia nasilenia krwawienia w badanej populacji za pomocą PBAC.
Ganz 2013 <sup>59</sup>	Dane w publikacji dla histerektomii, niepłodności i ciężkiego krwawienia podane za innymi publikacjami.
Garry 2004 <sup>60</sup>	Publikacja dotyczy tych samych danych co uwzględnione w modelu.
Garside 2004 <sup>61</sup>	Publikacja wtórnie publikująca dane z publikacji.
Garside 2004b <sup>62</sup>	Publikacja wtórnie publikująca dane z publikacji.
Gimbel 2003 <sup>63</sup>	Brak wartości użyteczności i możliwości ich wyznaczenia.
Gorlero 2008 <sup>64</sup>	Brak wartości użyteczności w okresie rekonwalescencji po operacji. Jakość życia oceniono po roku od operacji.
Goshtasebi 2013 <sup>65</sup>	Wykluczano pacjentki z krwawieniem spowodowanym mięśniakami.
Hehenkamp 2008 <sup>66</sup>	Brak wyników dla poszczególnych typów zabiegów uwzględnionych w modelu. W grupie z operacją nie rozróżniono wyników ze względu na wykorzystaną technikę. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych w Polsce nie wykonuje się embolizacji tętnic macicznych.
Heliövaara 2013 <sup>67</sup>	Wyniki po 5 i 10 latach od zabiegu. Brak rozróżnienia technik wykonania histerektomii.
Hurskainen 2004 <sup>68</sup>	Wyniki po 5 latach od zabiegu. Brak rozróżnienia technik wykonania histerektomii. Brak zróżnicowania stanu krwawienia ze względu na nasilenie.
Kennedy 2003 <sup>69</sup>	Brak wartości użyteczności dla stanów zdrowia z modelu.
Kluyvers 2007 <sup>70</sup>	Brak wartości użyteczności i możliwości ich wyznaczenia.
Koh 2007 <sup>71</sup>	Brak wartości użyteczności.
Kooij 2010 <sup>72</sup>	Wyniki po 5 latach. Brak rozróżnienia typu wykorzystanej techniki podczas histerektomii.
Kupperman 2004 <sup>73</sup>	Brak wyników dla poszczególnych typów zabiegów uwzględnionych w modelu. W grupie z operacją nie rozróżniono wyników ze względu na wykorzystaną technikę.
Kupperman 2013 <sup>74</sup>	Wartości użyteczności tylko ogólnie dla miomektomii i histerektomii, bez zróżnicowania na techniki.
Lashen 2013 <sup>75</sup>	Użyteczność tylko dla histerektomii brzusznej.
Levens 2008 <sup>76</sup>	Brak wartości użyteczności.
Lumsden 2000 <sup>77</sup>	Brak wartości użyteczności dla poszukiwanych stanów zdrowia z modelu.
Moss 2011 <sup>78</sup>	Wyniki po 5 latach. Brak rozróżnienia typu wykorzystanej techniki podczas histerektomii.
Nieboer 2012 <sup>79</sup>	Wyniki z małej populacji badanej (N=60). Konieczność mapowania wartości użyteczności na podstawie wyników kwestionariusza SF-36.



Kod publikacji	Powód odrzucenia
O'Sullivan 2009 <sup>80</sup>	Brak wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu.
Persson 2008 <sup>81</sup>	Brak możliwości uzyskania wartości użyteczności dla stanów występujących w modelu. Zastosowana inna skala oceny jakości życia. Do scenariusza podstawowego wybrano skalę EQ-5D (tak by większość wartości było szacowanych tą samą skalą).
Pynna 2014 <sup>82</sup>	Artykuł przeglądowy.
Roberts 2011 <sup>83</sup>	Brak zróżnicowania stanu krwawienia w zależności od ciężkości. Wartości opublikowane za inną publikacją.
Sesti 2011 <sup>84</sup>	Wyniki tylko dla jednej techniki histerektomii. Wyniki po 24 miesiącach.
Spies 2010 <sup>85</sup>	Wyniki po 6 miesiącach od operacji.
Taipale 2009 <sup>86</sup>	Wyniki po 6 miesiącach od operacji.
Williams 2006 <sup>87</sup>	Artykuł przeglądowy.
Wilt 2005 <sup>88</sup>	Inna definicja stanów zdrowia niż występująca w modelu.
Volkers 2008 <sup>89</sup>	Wyniki po 24 miesiącach od operacji.
Wodlin 2011 <sup>90</sup>	Wyniki tylko dla histerektomii brzusznej.
Wu 2007 <sup>91</sup>	Brak zróżnicowania stanu krwawienia w zależności od ciężkości. Brak użyteczności dla okresu pooperacyjnego.
You 2006 <sup>92</sup>	Brak zróżnicowania stanu krwawienia w zależności od ciężkości. Brak zróżnicowania okresu po operacji w zależności od zastosowanej techniki.
You 2009 <sup>93</sup>	Brak zróżnicowania stanu krwawienia w zależności od ciężkości. Wartości użyteczności dla okresu pooperacyjnego zostały wyznaczone arbitralnie przez autorów publikacji.
Zowall 2008 <sup>94</sup>	Wartości użyteczności po 6 miesiącach od operacji.
<b>Niepłodność</b>	
Hu 2004 <sup>95</sup>	Brak wiarygodnego opisu sposobu pozyskania wartości w publikacji źródłowej.
Sendi 2005 <sup>96</sup>	Dekrement dla niepłodności oszacowany na podstawie ok. 5% populacji pacjentów.
Pakpour 2012 <sup>97</sup>	Brak wartości użyteczności.
Gillespie 2012 <sup>98</sup>	Brak wartości użyteczności.
Roberts 2007 <sup>99</sup>	Brak wartości użyteczności.
Monga 2004 <sup>100</sup>	Odrzucone ze względu na odnalezienie bardziej wiarygodnego badania. Stosowana skala to Quality of Well-Being.
Drosdzol 2008 <sup>101</sup>	Konieczność wykonania mapowania wartości z kwestionariusza SF-36 na użyteczność.
Nelson 2008 <sup>102</sup>	Brak wartości użyteczności.

## 7.3 Wzór ankiety przesłanej do ekspertów klinicznych

### Mięśniaki macicy w Polsce

**Imię i nazwisko:**

**Miejsce pracy: ...**

1. Ile wynosi czas oczekiwania na pierwszy zabieg **miomektomii**?

ok. .... miesiąca

2. Ile wynosi czas oczekiwania na ponowny zabieg **miomektomii** (w przypadku nawrotu choroby)?

ok. .... miesiąca

3. Ile wynosi czas oczekiwania na zabieg **histerektomii**?

ok. .... miesiąca

## Pierwotne leczenie operacyjne

Jaki jest udział poszczególnych zabiegów w planowanym leczeniu chirurgicznym pacjentek z mięśniakami macicy w wieku rozrodczym?

Nazwa zabiegu	Udział [%]	
	Brak/łagodne krwawienie miesiączkowe	Ciężkie krwawienie miesiączkowe
Histerektomia		
Miomektomia		
Embolizacja tętnic macicznych		
Suma	100%	100%

W tym udział różnych rodzajów histerektomii:

Nazwa zabiegu	Udział [%]	
	Brak/łagodne krwawienie miesiączkowe	Ciężkie krwawienie miesiączkowe
Histerektomia brzuszna		
Histerektomia laparoskopowa		
Histerektomia przezpochwowa pochwowa		
Suma	100%	100%

W tym udział różnych rodzajów miomektomii:

Nazwa zabiegu	Udział [%]	
	Brak/łagodne krwawienie miesiączkowe	Ciężkie krwawienie miesiączkowe
Miomektomia brzuszna		
Miomektomia laparoskopowa		
Miomektomia przezpochwowa		
Suma	100%	100%

## Leczenie operacyjne po nawrocie

Czy po wystąpieniu nawrotu mięśniaków i konieczności powtórnej operacji prawdopodobieństwo wykonania danego typu zabiegu jest takie same jak przy pierwszej operacji?

TAK / **NIE**

Jeśli NIE proszę o wypełnienie poniższych tabel.

Nazwa zabiegu	Udział [%]	
	Brak/łagodne krwawienie miesięczkowe	Ciężkie krwawienie miesięczkowe
Histerektomia		
Miomektomia		
Embolizacja tętnic macicznych		
Suma	100%	100%

W tym udział różnych rodzajów histerektomii:

Nazwa zabiegu	Udział [%]	
	Brak/łagodne krwawienie miesięczkowe	Ciężkie krwawienie miesięczkowe
Histerektomia brzuszna		
Histerektomia laparoskopowa		
Histerektomia przezpochwowa pochwowa		
Suma	100%	100%

W tym udział różnych rodzajów miomektomii:

Nazwa zabiegu	Udział [%]	
	Brak/łagodne krwawienie miesięczkowe	Ciężkie krwawienie miesięczkowe
Miomektomia brzuszna		
Miomektomia laparoskopowa		
Miomektomia przezpochwowa		
Suma	100%	100%

## 7.4 Wyniki ankiety wśród ekspertów klinicznych<sup>8</sup>

Wzór wykorzystanej ankiety zamieszczono w aneksie 7.3.

**Tab. 48**

**Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie.**

Imię i nazwisko eksperta	Miejsce pracy	Inicjały eksperta	Czas oczekiwania [miesiąc]		
			Pierwszy zabieg miomektomii	Ponowny zabieg miomektomii (w przypadku nawrotu choroby)	Zabieg histerektomii
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	1,5	1,5	1,5
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2	2	2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3	3	3
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	4	4	4
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	3	3	3
Mediana*			3	3	3

\* mediana ze względu na nierównomierny rozrzut wyników ankiety

**Tab. 49**

**Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: typy zabiegu w operacji mięśniaków dla pierwszej operacji.**

Inicjały eksperta	Histerektomia		Miomektomia		Embolizacja tętnic macicznych	
	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
[REDACTED]	0	0,05	1	0,95	0	0
[REDACTED]	0,3	0,5	0,7	0,5	0	0
[REDACTED]	0,5	0,9	0,5	0,1	0	0
[REDACTED]	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0

Inicjały eksperta	Histerektomia		Miomektomia		Embolizacja tętnic macicznych	
	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
	0,3	0,5	0,7	0,5	0	0
Mediana	0,3	0,5	0,7	0,5	0	0

**Tab. 50**

**Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: udział techniki zabiegu w poszczególnych typach operacji dla pierwszej operacji.**

Inicjały eksperta	Brak/łagodne krwawienie						Ciężkie krwawienie					
	Histerektomia			Miomektomia			Histerektomia			Miomektomia		
	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a
	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	0,3	0,7	0	0,7	0,3	0	0,5	0,5	0	0,7	0,3	0
	1	0	0	0,95	0,05	0	1	0	0	1	0	0
	0,7	0,3	0	0,7	0,3	0	0,7	0,3	0	0,7	0,3	0
	0,3	0,7	0	0,6	0,4	0	0,5	0,5	0	0,7	0,3	0
Mediana	0,3	0,3	0	0,7	0,3	0	0,5	0,5	0	0,7	0,3	0

**Tab. 51**

**Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: typy zabiegu w operacji mięśniaków dla kolejnej operacji.**

Inicjały eksperta	Histerektomia		Miomektomia		Embolizacja tętnic macicznych	
	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
	0,1	0,9	0,9	0,1	0	0
	0,9	1	0,1	0	0	0
	1	1	0	0	0	0
	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0
	0,3	0,5	0,7	0,5	0	0
Mediana	0,5	0,9	0,5	0,1	0	0

**Tab. 52**

**Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: udział techniki zabiegu w poszczególnych typach operacji dla kolejnej operacji.**

Inicjały ekspert a	Brak/łagodne krwawienie						Ciężkie krwawienie					
	Histerektomia			Miomektomia			Histerektomia			Miomektomia		
	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a	Brzuszn a	Laparoskopow a	Pochwow a
	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	0,3	0,7	0	0,7	0,3	0	0,3	0,7	0	0,7	0,3	0
	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	0,7	0,3	0	0,7	0,3	0	0,7	0,3	0	0,7	0,3	0
	0,3	0,7	0	0,6	0,4	0	0,5	0,5	0	0,7	0,3	0
Median a	0,3	0,7	0	0,6	0,3	0	0,5	0,5	0	0,7	0,3	0

## 7.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

**Tab. 53**

**Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).<sup>1</sup>**

Wymaganie	Rozdział / Tabela
<b>§ 2.</b> Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Dane z obwieszczenia MZ z 24.06.2014
<b>§ 5.1</b> Analiza ekonomiczna zawiera:	
• analizę podstawową;	Rozdział 3.1
• analizę wrażliwości;	Rozdział 3.2
• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...).	Rozdział 5.2, aneks 7.1
<b>§ 5.2</b> Analiza podstawowa zawiera:	
• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...);	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią;	Rozdział 3
• oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Nie dotyczy
• oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdział 3
• zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...);	Rozdział 2
• dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...).	Dołączono
<b>§ 5.3</b> W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...).	Nie dotyczy
<b>§ 5.4</b> Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	Nie dotyczy
<b>§ 5.5</b> Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	



Wymaganie	Rozdział / Tabela
<ul style="list-style-type: none"> <li>z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.</li> </ul>	
<b>§ 5.6</b> Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia;</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...);</li> </ul>	Nie dotyczy
<ul style="list-style-type: none"> <li>kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.</li> </ul>	Nie dotyczy
<b>§ 5.7</b> Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Uwzględniono
<b>§ 5.8</b> Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Aneks 7.2, rozdział 2.6.11
<b>§ 5.9</b> Analiza wrażliwości zawiera:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań;</li> </ul>	Rozdział 2.7
<ul style="list-style-type: none"> <li>uzasadnienie zakresów zmienności;</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej.</li> </ul>	Rozdział 3.2
<b>§ 5.10</b> Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;</li> </ul>	Rozdział 2.3
<ul style="list-style-type: none"> <li>z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.</li> </ul>	
<b>§ 5.11</b> Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdział 2.4
<b>§ 5.12</b> Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Opis metodyki przeglądów w aneksie 7.1, 7.2
<b>§ 8</b> Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;</li> </ul>	Piśmiennictwo
<ul style="list-style-type: none"> <li>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</li> </ul>	

## **SPIS TABEL**

Tab. 1 Cel analizy z wyszczególnieniem PICO. ....	8
Tab. 2 Oszacowanie średniego wieku pacjentek kierowanych na zabieg na podstawie danych o wieku rozpoznania mięśniaków macicy z badania kwestionariuszowego. ....	13
Tab. 3 Czas leczenia preparatem Esmya® na podstawie badania PEARL III. ....	13
Tab. 4 Czas oczekiwania na zabieg u pacjentek stosujących objawowe leczenie na podstawie opinii ekspertów klinicznych. ....	14
Tab. 5 Oszacowanie udziału poszczególnych procedur u pacjentek z przeprowadzonym zabiegiem operacji mięśniaków macicy na podstawie wyników ankiety wśród polskich ekspertów klinicznych – scenariusz podstawowy. ....	15
Tab. 6 Udział poszczególnych zabiegów w operacji usunięcia mięśniaków macicy po uwzględnieniu ryzyka operacji w zależności od nasilenia krwawienia: oszacowanie na podstawie opinii ekspertów (polskich i z Europy Środkowej) – analiza wrażliwości. ....	15
Tab. 7 Oszacowane prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia na podstawie danych z badania PEARL I w okresie pierwszych 3 miesięcy. ....	16
Tab. 8 Oszacowanie miesięcznego prawdopodobieństwa zmiany stanu zdrowia w okresie przedoperacyjnym dla II cyklu leczenia octanem uliprystalu. ....	19
Tab. 9 Ryzyko reoperacji na podstawie Scheurig-Muenkler 2013. ....	20
Tab. 10 Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na podstawie wyników badania PEARL I. ....	21
Tab. 11, Ryzyko zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem lekiem w badaniu PEARL I. ....	21
Tab. 12 Ryzyko zgonu w okresie operacyjnym w zależności od typu zabiegu na podstawie danych z Zowall 2008. ....	24
Tab. 13 Ryzyko zgonu w populacji ogólnej kobiet na podstawie danych GUS. ....	24
Tab. 14 Koszt opakowania preparatu Esmya® na podstawie ceny zadeklarowanej przez zleceniodawcę analizy (opakowanie 28 tabletek o gramaturze 5 mg). ....	25
Tab. 15 Koszt dziennej dawki żelaza na podstawie preparatu Ascofer, 50 tabletek na podstawie 5 losowo wybranych aptek w dniu 02.07.2014. ....	27
Tab. 16 Zużycie i koszty leków terapii uzupełniającej. ....	28
Tab. 17 Koszt dziennej dawki kwasu traneksamowego stosowanego u chorych z mięśniakami macicy. ....	29

Tab. 18 Koszt dziennej dawki niesteroidowego leku przeciwzapalnego stosowanego przy wtórnym bolesnym miesiączkowaniu.....	30
Tab. 19 Koszt dziennej dawki progesteronu stosowanej u chorych z mięśniakami macicy.....	29
Tab. 20 Koszt porady ginekologicznej bez USG.....	33
Tab. 21 Wycena punktu w poradni ginekologicznej na podstawie 7 losowo wybranych ośrodków.....	33
Tab. 22 Koszt porady ginekologicznej z USG.....	33
Tab. 23 Koszt transfuzji krwi.....	34
Tab. 24 Zużycie zasobów u pacjentek w okresie przedoperacyjnym.....	34
Tab. 25 Zużycie zasobów u pacjentek w okresie po operacji.....	35
Tab. 26 Koszty miomektomii i histerektomii na podstawie statystyki Jednorodnych Grup Pacjentów z 2013.....	35
Tab. 27 Odsetek pacjentów z powikłaniami po operacji na podstawie Brummer 2011 oraz opinii ekspertów.....	36
Tab. 28 Koszt leczenia powikłania.....	36
Tab. 29 Koszt leczenia działań niepożądanych na podstawie opinii ekspertów.....	37
Tab. 30 Koszt dziennej dawki preparatów stosowanych w leczeniu bólu/tkliwości na podstawie 5 losowo wybranych aptek w dniu 02.07.2014.....	38
Tab. 31 Koszt dawki sertraliny, paroksetyny i fluoksetyny stosowanych w leczeniu uderzeń gorąca.....	39
Tab. 32 Użyteczność stanów zdrowia w modelu - założenia.....	41
Tab. 33 Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji kobiet z Golicki 2010 oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu.....	42
Tab. 34 Redukcja użyteczności stanu zdrowia spowodowana wystąpieniem niepłodności na podstawie mediany z badań Smith 2008 i Trent 2011.....	43
Tab. 35 Publikacje zawierające wartości użyteczności dla niepłodności odnalezione w toku przeglądu systematycznego.....	44
Tab. 36 Założenia jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	45
Tab. 37 Wyniki analizy: scenariusz podstawowy.....	48
Tab. 38 Ceny progowe zbytu netto opakowania preparatu Esmya® dla scenariusza podstawowego.....	48
Tab. 39 Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	49
Tab. 40 Ceny progowe zbytu netto opakowania preparatu Esmya® dla scenariuszy analizy wrażliwości.....	50

Tab. 41 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych octanu uliprystalu, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 23.06.2014.....	57
Tab. 42 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych octanu uliprystalu, w bazie EMBASE (Embase.com), na dzień 23.06.2014. ....	58
Tab. 43 Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych octanu uliprystalu, w bazie Cochrane, na dzień 23.06.2014.....	58
Tab. 44 Prace odrzucone na podstawie pełnych tekstów: przegląd analiz ekonomicznych.....	59
Tab. 45 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie MEDLINE (PubMed), na dzień 23.06.2014. ....	60
Tab. 46 Strategia wyszukiwania użyteczności, w bazie Cochrane, na dzień 23.06.2014. 61	
Tab. 47 Prace odrzucone na podstawie pełnych tekstów: przegląd użyteczności. ....	63
Tab. 48 Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie.....	69
Tab. 49 Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: typy zabiegu w operacji mięśniaków dla pierwszej operacji.....	69
Tab. 50 Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: udział techniki zabiegu w poszczególnych typach operacji dla pierwszej operacji.....	70
Tab. 51 Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: typy zabiegu w operacji mięśniaków dla kolejnej operacji. ....	70
Tab. 52 Zestawienie odpowiedzi ekspertów klinicznych udzielonych w przeprowadzonej ankiecie: udział techniki zabiegu w poszczególnych typach operacji dla kolejnej operacji. ....	71
Tab. 53 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy ekonomicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.).....	72

## **SPIS RYCIN**

Ryc. 1 Struktura modelu. ....	12
Ryc. 2 Wazona krzywa na podstawie danych z publikacji Dratva 2009 oraz fragment pokazujący dopasowanie krzywej wyznaczonej metodą OLS do danych z publikacji Dratva.....	23
Ryc. 3 Krzywa przeżycia dla wystąpienia menopauzy uwzględniona w modelu.....	23
Ryc. 4 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych octanu uliprystalu (diagram PRISMA). ....	59
Ryc. 5 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji publikacji w ramach przeglądu systematycznego użyteczności (diagram PRISMA). ....	63

## PIŚMIENNICTWO

<sup>1</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>2</sup> Stewart EA. Uterine fibroids. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):293-8.

<sup>3</sup> National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Heavy menstrual bleeding. Clinical guidance for the NHS by NICE. 2007. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11002/30401/30401.pdf> [dostęp: 2014.06.16].

<sup>4</sup> INSE research. Walczymy o kobiecość. Badanie kwestionariuszowe kobiet, u których zdiagnozowano mięśniaki macicy. Łódź 2014.

<sup>5</sup> Donnez J, Vázquez F, Tomaszewski J, Nouri K, Bouchard P, Fauser BC, Barlow DH, Palacios S, Donnez O, Bestel E, Osterloh I, Loumaye E; PEARL III and PEARL III Extension Study Group. Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1565-1573.e18.

<sup>6</sup> Pisarski T. Położnictwo i ginekologia. Podręcznik dla studentów. PZWL Wydanie IV. Str. 713.

<sup>7</sup> Woźniak S, Szkodziak P, Czuczwar P, Woźniakowska E, Paszkowski M, Milart P, Paszkowski T. Efekt leczenia objawowych mięśniaków macicy przy użyciu octanu ulipristalu w obserwacji 12-miesięcznej. *Przegląd Menopauzalny* 2014; 18(1): 1-4.

<sup>8</sup> Ankieta wśród ekspertów klinicznych przeprowadzona na potrzeby analizy ekonomicznej dla preparatu Esmya® przez zleceniodawcę analizy. W ankiecie wzięli udział: [REDACTED]

<sup>9</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego preparatu Esmya® [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR - Product Information/human/002041/WC500124085.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_Product_Information/human/002041/WC500124085.pdf) [dostęp: 2014.06.16].

<sup>10</sup> Scheurig-Muenkler C, Koesters C, Powerski MJ, Grieser C, Froeling V, Kroencke TJ. Clinical long-term outcome after uterine artery embolization: sustained symptom control and improvement of quality of life. *J Vasc Interv Radiol*. 2013 Jun;24(6):765-71.

<sup>11</sup> Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.

<sup>12</sup> Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E. Ulipristal Acetate versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery, *N Engl J Med* 2012;366:409-20.

<sup>13</sup> Dratva J, Gómez Real F, Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Svanes C, Omenaas ER, Neukirch F, Wjst M, Morabia A, Jarvis D, Leynaert B, Zemp E. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*. 2009 Mar-Apr;16(2):385-94.

- <sup>14</sup> Główny Urząd Statystyczny. Tablica trwania życia z 2013 roku. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-2.8.html> [dostęp: 2014.08.04].
- <sup>15</sup> Zowall H, Cairns JA, Brewer C, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG*. 2008 Apr;115(5):653-62.
- <sup>16</sup> Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
- <sup>17</sup> Syreon Research Institute. TREATMENT PATTERNS, COSTS AND CONSEQUENCES OF MYOMA. CENTRAL-EASTERN EUROPEAN CONSENSUS MEETING DOCUMENT. 2012.
- <sup>18</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- <sup>19</sup> Komunikaty NFZ o wartości refundacji: styczeń-kwiecień 2014  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6238>, styczeń-grudzień 2013  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6218>, styczeń-kwiecień 2013  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5553> [dostęp: 2014.07.30].
- <sup>20</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Ascofer [http://www.espefa.com.pl/files/pliki/ascofer\\_chpl.pdf](http://www.espefa.com.pl/files/pliki/ascofer_chpl.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>21</sup> Naoulou B, Tsai MC. Efficacy of tranexamic acid in the treatment of idiopathic and non-functional heavy menstrual bleeding: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 May;91(5):529-37.
- <sup>22</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego. Luteina 100 mg  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina\\_100\\_tabl\\_dop.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina_100_tabl_dop.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>23</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina w tabletkach podjęzykowych  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina50\\_tablpodjez\\_50mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina50_tablpodjez_50mg.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>24</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Luteina tabletki dopochwowe  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina\\_100\\_tabl\\_dop.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Luteina_100_tabl_dop.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>25</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Diclac Duo 150 mg  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac\\_150\\_duo\\_tabl\\_150mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Diclac_150_duo_tabl_150mg.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>26</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Ibuprofen Polfarmex  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/IBUPROFEN\\_Polfarmex\\_tablpowl\\_200mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/IBUPROFEN_Polfarmex_tablpowl_200mg.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>27</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Profenid  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Profenid\\_tablpowl\\_100mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Profenid_tablpowl_100mg.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>28</sup> Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Napro  
[http://leki.urpl.gov.pl/files/Aponapro\\_tabl\\_250mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Aponapro_tabl_250mg.pdf) [dostęp: 2014.06.11].
- <sup>29</sup> Informator o umowach w 2014 roku ze strony Narodowego Funduszu Zdrowia.  
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> [dostęp: 2014.06.12].
- <sup>30</sup> Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 17 grudnia 2013 r.
- <sup>31</sup> Załącznik 2 do Zarządzenia Nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2014 r.
- <sup>32</sup> Załącznik 3 do Zarządzenia 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2014 r.
- <sup>33</sup> Statystyka JGP z 2013 <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> [dostęp: 2014.06.10].
- <sup>34</sup> Brummer TH, Jalkanen J, Fraser J, Heikkinen AM, Kauko M, Mäkinen J, Seppälä T, Sjöberg J, Tomás E, Härkki P. FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Hum Reprod*. 2011 Jul;26(7):1741-51.

- <sup>35</sup> Załącznik 6 do Zarządzenia nr 23/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 kwietnia 2014 r.
- <sup>36</sup> Handley AP, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: A systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014 Jun 19.
- <sup>37</sup> Aedo S, Cavada G, Campodonico I, Porcile A, Irribarra C. Sertraline improves the somatic and psychological symptoms of the climacteric syndrome. *Climacteric.* 2011 Oct;14(5):590-5.
- <sup>38</sup> Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, Ullmer L, Gallagher A, Cullen J, Gehan E, Hayes DF, Isaacs C. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1;23(28):6919-30. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8549.
- <sup>39</sup> Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, Halyard MY, Pruthi S, Novotny PJ, Rummans TA. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1578-83.
- <sup>40</sup> Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.
- <sup>41</sup> Trent M, Lehmann HP, Qian Q, Thompson CB, Ellen JM, Frick KD. Adolescent and parental utilities for the health states associated with pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect.* 2011 Dec;87(7):583-7.
- <sup>42</sup> Smith KJ, Tsevat J, Ness RB, Wiesenfeld HC, Roberts MS. Quality of life utilities for pelvic inflammatory disease health states. *Sex Transm Dis* 2008; 35(3):307-311.
- <sup>43</sup> Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy. *Przegląd Menopauzalny* 2012;2:73-80.
- <sup>44</sup> Nagy B, Timar G, Jozwiak-Hagymasy J, Kovacs G, Meresz G, Vamossy I et al. The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to severe symptoms of uterine fibroids. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175:75-81.
- <sup>45</sup> Nagy B, Timar G, Jozwiak-Hagymasy J, Kovacs G, Meresz G, Vamossy I et al. Economic evaluation of ulipristal acetate tablets for the treatment of patients with moderate and severe symptoms of uterine fibroids. *Value Health* 2012; 15(7):A540.
- <sup>46</sup> All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). Ulipristal acetate (Esmya®). Reference number 1575. Full submission.
- <sup>47</sup> [http://www.cadth.ca/media/cdr/clinical/SR0326\\_Fibrystal\\_CL\\_Report\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/clinical/SR0326_Fibrystal_CL_Report_e.pdf) [dostęp: 23.05.2014].
- <sup>48</sup> Beinfeld MT, Bosch JL, Isaacson KB, Gazelle GS. Cost-effectiveness of uterine artery embolization and hysterectomy for uterine fibroids. *Radiology* 2004; 230(1):207-213.
- <sup>49</sup> Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(7):1637-1648.
- <sup>50</sup> Cooper KG, Parkin DE, Garratt AM, Grant AM. Two-year follow up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(3):258-265.
- <sup>51</sup> Cooper KG, Jack SA, Parkin DE, Grant AM. Five-year follow up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *BJOG* 2001; 108(12):1222-1228.
- <sup>52</sup> Coyne KS, Margolis MK, Murphy J, Spies J. Validation of the UFS-QOL-hysterectomy questionnaire: modifying an existing measure for comparative effectiveness research. *Value Health* 2012; 15(5):674-679.



- <sup>53</sup> de Souza SS, Camargos AF, Ferreira MC, de Assis Nunes PF, de Rezende CP, Araujo CA et al. Hemoglobin levels predict quality of life in women with heavy menstrual bleeding. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(5):895-900.
- <sup>54</sup> Dilek S, Ertunc D, Tok EC, Cimen R, Doruk A. The effect of myomectomy on health-related quality of life of women with myoma uteri. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36(2):364-369.
- <sup>55</sup> Edwards RD, Moss JG, Lumsden MA, Wu O, Murray LS, Twaddle S et al. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids. *New England journal of medicine* 2007; 356:360-370.
- <sup>56</sup> Ellström M, Ferraz NJ, Hahlin M, Olsson JH. A randomized trial with a cost-consequence analysis after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *Obstetrics and gynecology* 1998; 91:30-34.
- <sup>57</sup> Fennessy FM, Kong CY, Tempany CM, Swan JS. Quality-of-life assessment of fibroid treatment options and outcomes. *Radiology* 2011; 259(3):785-792.
- <sup>58</sup> Frick KD, Clark MA, Steinwachs DM, Langenberg P, Stovall D, Munro MG et al. Financial and quality-of-life burden of dysfunctional uterine bleeding among women agreeing to obtain surgical treatment. *Womens Health Issues* 2009; 19(1):70-78.
- <sup>59</sup> Ganz ML, Shah D, Gidwani R, Filonenko A, Su W, Pocoski J et al. The cost-effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of idiopathic heavy menstrual bleeding in the United States (Provisional abstract). *Value in health* 2013; 16:325-333.
- <sup>60</sup> Garry R, Fountain J, Brown J, Manca A, Mason S, Sculpher M et al. EVALUATE hysterectomy trial: a multicentre randomised trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy. *Health Technol Assess* 2004; 8(26):1-154.
- <sup>61</sup> Garside R, Stein K, Wyatt K, Round A, Pitt M. A cost-utility analysis of microwave and thermal balloon endometrial ablation techniques for the treatment of heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2004; 111(10):1103-1114.
- <sup>62</sup> Garside R, Stein K, Wyatt K, Round A, Price A. The effectiveness and cost-effectiveness of microwave and thermal balloon endometrial ablation for heavy menstrual bleeding: a systematic review and economic modelling. *Health Technol Assess* 2004; 8(3):iii, 1-iii155.
- <sup>63</sup> Gimbel H, Zobbe V, Andersen BM, Filtenborg T, Gluud C, Tabor A. Randomised controlled trial of total compared with subtotal hysterectomy with one-year follow up results. *BJOG* 2003; 110:1088-1098.
- <sup>64</sup> Gorlero F, Lijoi D, Biamonti M, Lorenzi P, Pulle A, Dellacasa I et al. Hysterectomy and women satisfaction: total versus subtotal technique. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278(5):405-410.
- <sup>65</sup> Goshtasebi A, Moukhah S, Gandevani SB. Treatment of heavy menstrual bleeding of endometrial origin: Randomized controlled trial of medroxyprogesterone acetate and tranexamic acid. *Archives of gynecology and obstetrics* 2013; 288:1055-1060.
- <sup>66</sup> Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Reekers JA, Ankum WM. Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy--results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial. *Radiology* 2008; 246(3):823-832.
- <sup>67</sup> Heliövaara PS, Hurskainen R, Teperi J, Aalto AM, Grénman S, Halmesmäki K et al. Quality of life and costs of levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of menorrhagia: a 10-year randomized controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013; 209:535.
- <sup>68</sup> Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004; 291(12):1456-1463.

- <sup>69</sup> Kennedy ADM, Sculpher MJ, Coulter A, Dwyer N, Rees M, Horsley S et al. A multicentre randomised controlled trial assessing the costs and benefits of using structured information and analysis of women's preferences in the management of menorrhagia. *Health technology assessment* 2003; 7:76p.
- <sup>70</sup> Kluivers KB, Hendriks JC, Mol BW, Bongers MY, Bremer GL, Vet HC et al. Quality of life and surgical outcome after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for benign disease: a randomized, controlled trial. *Journal of minimally invasive gynecology* 2007; 14:145-152.
- <sup>71</sup> Koh SC, Singh K. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine system use on menstrual blood loss and the hemostatic, fibrinolytic/inhibitor systems in women with menorrhagia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2007; 5:133-138.
- <sup>72</sup> Kooij SM, Hehenkamp WJ, Volkers NA, Birnie E, Ankum WM, Reekers JA. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 5-year outcome from the randomized EMMY trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010; 203:105-113.
- <sup>73</sup> Kuppermann M, Varner RE, Summitt RL, Learman LA, Ireland C, Vittinghoff E et al. Effect of hysterectomy vs medical treatment on health-related quality of life and sexual functioning: the medicine or surgery (Ms) randomized trial. *JAMA* 2004; 291:1447-1455.
- <sup>74</sup> Kuppermann M, Learman LA, Schembri M, Gregorich SE, Jackson RA, Jacoby A et al. Contributions of hysterectomy and uterus-preserving surgery to health-related quality of life. *Obstet Gynecol* 2013; 122(1):15-25.
- <sup>75</sup> Lashen H, Jones GL, Duru C, Pitsillides C, Radley S, Jacques RM et al. Bowel dysfunction after total abdominal hysterectomy for benign conditions: a prospective longitudinal study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(10):1217-1222.
- <sup>76</sup> Levens ED, Potlog NC, Armstrong AY, Wesley R, Premkumar A, Blithe DL et al. CDB-2914 for uterine leiomyomata treatment: a randomized controlled trial. *Obstetrics and gynecology* 2008; 111:1129-1136.
- <sup>77</sup> Lumsden MA, Twaddle S, Hawthorn R, Traynor I, Gilmore D, Davis J et al. A randomised comparison and economic evaluation of laparoscopic-assisted hysterectomy and abdominal hysterectomy. *BJOG* 2000; 107(11):1386-1391.
- <sup>78</sup> Moss JG, Cooper KG, Khaund A, Murray LS, Murray GD, Wu O et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011; 118:936-944.
- <sup>79</sup> Nieboer TE, Hendriks JC, Bongers MY, Vierhout ME, Kluivers KB. Quality of life after laparoscopic and abdominal hysterectomy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 119(1):85-91.
- <sup>80</sup> O'Sullivan AK, Thompson D, Chu P, Lee DW, Stewart EA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of magnetic resonance guided focused ultrasound for the treatment of uterine fibroids. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25(1):14-25.
- <sup>81</sup> Persson P, Kjřlhede P. Factors associated with postoperative recovery after laparoscopic and abdominal hysterectomy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008; 140:108-113.
- <sup>82</sup> Pynna K, Vuorela P, Lodenius L, Paavonen J, Roine RP, Rasanen P. Cost-effectiveness of hysterectomy for benign gynecological conditions: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014; 93(3):225-232.
- <sup>83</sup> Roberts TE, Tsourapas A, Middleton LJ, Champaneria R, Daniels JP, Cooper KG et al. Hysterectomy, endometrial ablation, and levonorgestrel releasing intrauterine system (Mirena) for treatment of heavy menstrual bleeding: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2011; 342:d2202.
- <sup>84</sup> Sesti F, Ruggeri V, Pietropolli A, Piancatelli R, Piccione E. Thermal balloon ablation versus laparoscopic supracervical hysterectomy for the surgical treatment of heavy menstrual bleeding: a randomized study. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37(11):1650-1657.

- <sup>85</sup> Spies JB, Bradley LD, Guido R, Maxwell GL, Levine BA, Coyne K. Outcomes from leiomyoma therapies: comparison with normal controls. *Obstet Gynecol* 2010; 116(3):641-652.
- <sup>86</sup> Taipale K, Leminen A, Rasanen P, Heikkila A, Tapper AM, Sintonen H et al. Costs and health-related quality of life effects of hysterectomy in patients with benign uterine disorders. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(12):1402-1410.
- <sup>87</sup> Williams VS, Jones G, Mauskopf J, Spalding J, DuChane J. Uterine fibroids: a review of health-related quality of life assessment. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15(7):818-829.
- <sup>88</sup> van der Wilt GJ, Meulendijks CF, Thijssen RF. Experience with shared decision making in gynaecological practice: treatment decisions in patients with dysfunctional uterine blood loss. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(2):210-216.
- <sup>89</sup> Volkers NA, Hehenkamp WJ, Smit P, Ankum WM, Reekers JA, Birnie E. Economic evaluation of uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: results from the randomized EMMY trial. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR* 2008; 19:1007-1016.
- <sup>90</sup> Wodlin NB, Nilsson L, Kjolhede P. Health-related quality of life and postoperative recovery in fast-track hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(4):362-368.
- <sup>91</sup> Wu O, Briggs A, Dutton S, Hirst A, Maresh M, Nicholson A et al. Uterine artery embolisation or hysterectomy for the treatment of symptomatic uterine fibroids: a cost-utility analysis of the HOPEFUL study. *BJOG* 2007; 114(11):1352-1362.
- <sup>92</sup> You JH, Sahota DS, MoYuen P. A cost-utility analysis of hysterectomy, endometrial resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. *Hum Reprod* 2006; 21(7):1878-1883.
- <sup>93</sup> You JH, Sahota DS, Yuen PM. Uterine artery embolization, hysterectomy, or myomectomy for symptomatic uterine fibroids: a cost-utility analysis. *Fertil Steril* 2009; 91(2):580-588.
- <sup>94</sup> Zowall H, Cairns JA, Brewer C, Lamping DL, Gedroyc WM, Regan L. Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids. *BJOG* 2008; 115(5):653-662.
- <sup>95</sup> Hu D, Hook EW, III, Goldie SJ. Screening for Chlamydia trachomatis in women 15 to 29 years of age: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004; 141(7):501-513.
- <sup>96</sup> Sendi P, Brunotte R, Potoczna N, Branson R, Horber FF. Health-related quality of life in patients with class II and class III obesity. *Obes Surg* 2005; 15(7):1070-1076.
- <sup>97</sup> Pakpour AH, Yekaninejad MS, Zeidi IM, Burri A. Prevalence and risk factors of the female sexual dysfunction in a sample of infertile Iranian women. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286(6):1589-1596.
- <sup>98</sup> Gillespie P, O'Neill C, Adams E, Turner K, O'Donovan D, Brugha R et al. The cost and cost-effectiveness of opportunistic screening for Chlamydia trachomatis in Ireland. *Sex Transm Infect* 2012; 88(3):222-228.
- <sup>99</sup> Roberts TE, Robinson S, Barton PM, Bryan S, McCarthy A, Macleod J et al. Cost effectiveness of home based population screening for Chlamydia trachomatis in the UK: economic evaluation of chlamydia screening studies (ClASS) project (Structured abstract). *BMJ* 2007; 335:291-294.
- <sup>100</sup> Monga M, Alexandrescu B, Katz SE, Stein M, Ganiats T. Impact of infertility on quality of life, marital adjustment, and sexual function. *Urology* 2004; 63(1):126-130.
- <sup>101</sup> Drosdzol A, Skrzypulec V. Quality of life and sexual functioning of Polish infertile couples. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008; 13(3):271-281.
- <sup>102</sup> Nelson CJ, Shindel AW, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP. Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples. *J Sex Med* 2008; 5(8):1907-1914.