



IGNORANTIA NOCET

Esmya[®] (octan uliprystalu)
w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich
objawów mięśniaków macicy występujących
u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym
w cyklu leczenia trwającym do trzech miesięcy

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.1

Wykonawca:

MAHTA Sp. z o.o.
ul. Rejtana 17/5
02 - 516 Warszawa
Tel. 22 542 41 54
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:

Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 6 września 2016 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W dniu 6 września 2016 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.1247.2016.2.BR. Pierwotnie analiza została zakończona 29 czerwca 2016 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez [REDAKTOWANE]

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	15
4. Horyzont czasowy	15
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	16
5.1. Skuteczność kliniczna	16
5.2. Profil bezpieczeństwa	17
6. Technika analityczna.....	18
7. Analiza kosztów.....	19
7.1. Koszt leków.....	20
7.1.1. Dawkowanie leków.....	20
7.1.2. Ceny leków	21
7.2. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia.....	22
7.3. Koszt operacji	25
7.4. Koszt powikłań operacji.....	27
8. Modelowanie.....	28
8.1. Struktura modelu.....	29
8.2. Jakość życia.....	31

8.2.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	31
8.2.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	31
8.2.3. Jakość życia w modelu Markowa	34
8.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	40
8.4. Założenia i dane wejściowe.....	48
8.5. Dyskontowanie.....	49
8.6. Walidacja modelu.....	50
9. Wyniki analizy.....	50
9.1. Analiza kosztów-użyteczności	50
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	54
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	58
10.1. Analiza wartości skrajnych	58
11. Analiza progowa.....	75
12. Ograniczenia i założenia	80
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	82
14. Dyskusja	83
15. Załączniki	86
15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	86
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	86

15.1.2. Strategia wyszukiwania	87
15.1.3. Selekcja badań.....	88
15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy i ich metodyka.....	90
15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej	90
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	90
15.2.2. Strategia wyszukiwania	91
15.2.3. Selekcja badań.....	91
15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	93
15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	93
15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia kobiet z problemem niepłodności	95
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	95
15.3.2. Strategia wyszukiwania	95
15.3.3. Selekcja badań.....	96
15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	98
15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	98
15.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia dla poszczególnych typów operacji oraz nasilenia krwawienia bądź wielkości mięśniaka.....	99
15.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	99
15.4.2. Strategia wyszukiwania	100

15.4.3. Selekcja badań.....	100
15.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	102
15.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	102
15.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	105
15.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	105
16. Spis tabel	108
17. Spis rysunków	112
18. Bibliografia.....	113

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICD	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> – Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LY	ang. <i>life years</i> – lata życia
MZ	Minister Zdrowia
N	liczba chorych w grupie
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NPCH	naturalny przebieg choroby
OBS	okres obserwacji
OLS	ang. <i>ordinary least square</i> – metoda najmniejszych kwadratów

Skrót	Rozwinięcie
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PAEC	ang. <i>Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes</i> – zmiany endometrium związane z modulatorem receptora progesteronowego
PBAC	ang. <i>Pictorial Bleeding Assessment Chart</i> – obrazkowy kwestionariusz oceny krwawienia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RSS	ang. <i>risk sharing scheme</i> – schemat podziału ryzyka
UPA	octan uliprystalu

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w cyklu leczenia trwającym do trzech miesięcy. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest: *lek dostępny w aptece na receptę*, wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową.

METODYKA

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej (obejmującej perspektywę płatnika publicznego¹ i świadczeniobiorcy²) oraz z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie do menopauzy.

W analizie porównano octan uliprystalu (UPA) z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań*, tj. aktualną praktyką kliniczną, którą jest naturalny przebieg choroby (NPCH).

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowo opracowano także analizę kosztów - konsekwencji.

¹ Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ)

² pacjent

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano UPA vs NPCH.

W celu określenia opłacalności stosowania UPA wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego kohortowy model Markowa. W modelu Markowa dostosowano/uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytycznych AOTMiT*.

W analizie w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów, tj. koszty bezpośrednie medyczne (wzięto pod uwagę wyłącznie kategorie kosztów różniących): 1. koszty leków, 2. koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, 3. koszty operacji, 4. koszty powikłań operacji.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta oszacowano w modelu na podstawie wyników badań ankietowych oraz danych ze spotkania ekspertów z Europy Środkowo – Wschodniej. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych*. Cenę jednostkową octanu uliprystalu uzyskano od Zamawiającego.

[REDACTED]

Dla parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością przeprowadzono analizę wrażliwości.

W analizie przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych.

WYNIKI

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy wspólnej

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie UPA zamiast NPCH jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków.

[REDACTED]

Finansowanie UPA w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym, w cyklu leczenia trwającym do trzech miesięcy przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu objawowych mięśniaków macicy. Ponadto, finansowanie UPA przyczyni się do poprawy jakości życia chorych związanej ze stanem zdrowia. Terapia za pomocą UPA wpływa również na zmniejszenie objętości mięśniaków oraz macicy, przyczynia się do zniwelowania objawów uciskowych oraz zmniejszenia

krwawienia. Ponadto, dzięki terapii UPA możliwe jest wykonanie mniej inwazyjnych zabiegów chirurgicznych, co może mieć decydujący wpływ na zachowanie płodności kobiet. Jest to zgodne ze strategią Ministra Zdrowia (MZ) w zakresie poprawienia współczynnika dzietności i deklaracjami dotyczącymi leczenia niepłodności w miejsce zakończonego programu in vitro.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce octanu uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym w cyklu leczenia trwającym do trzech miesięcy. Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej jest: *lek dostępny w aptece na receptę*, wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Obecnie octan uliprystalu nie jest finansowany przez płatnika publicznego.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe).

Populacja:

- ⊕ dorosłe kobiety w wieku rozrodczym zakwalifikowane do leczenia przedoperacyjnego (trwającego do trzech miesięcy) umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy.

Interwencja:

- ⊕ octan uliprystalu (UPA).

Komparator:

- ⊕ naturalny przebieg choroby (NPCH).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊙ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu przedoperacyjnym dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy [15].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie klinicznej* [15].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym modelu, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla UPA względem NPCH stosowanego w Polsce w przedoperacyjnym leczeniu dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [15] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. 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)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia [30])
- oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [20].

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy

ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 20].

Objawowe mięśniaki macicy są usuwane przez wykonanie miomektomii lub histerektomii. Wśród chorych poddanych miomektomii istnieje ryzyko nawrotu mięśniaków [12]. Zgodnie z danymi z literatury [15], objawy mięśniaków znikają po menopauzie. Wobec powyższych rozważań, aby ocenić wpływ wnioskowanej technologii na zdrowie chorych i koszty przyjęto horyzont czasowy analizy do wystąpienia menopauzy.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Wyniki badania *PEARL I* [7] wskazują na skuteczne względem NPCH działanie octanu uliprystalu w zakresie: poprawy jakości życia chorych z mięśniakami macicy (zmiana oceny dyskomfortu jest istotna statystycznie i klinicznie), zmniejszenia nasilenia bólu (zmiana istotna klinicznie), redukcji krwawienia z macicy do poziomu występującego w zdrowej populacji kobiet (zmiana istotna statystycznie) oraz zmniejszenia całkowitej objętości mięśniaków macicy (zmiana istotna statystycznie). Badanie to przeprowadzono z zaślepieniem, co oznacza, że grupa kontrolna otrzymywała placebo (PLC). Ponadto, w obu grupach chore mogły otrzymywać określone w protokole leczenie objawowe. Dla uproszczenia grupę badaną i kontrolną w tym badaniu nazywano odpowiednio UPA i NPCH, należy jednak pamiętać, że chore w grupie kontrolnej otrzymywały w celu zaślepienia PLC. W badaniu *PEARL I* wykazano, iż stosowanie UPA wpływa na bardzo szybkie zahamowanie krwawienia z macicy; w 8. dniu terapii u 75% kobiet leczonych octanem uliprystalu i jedynie u 6% chorych w grupie NPCH krwawienia oceniono na <75 pkt w PBAC (ang. *Pictorial Bleeding Assessment Chart* – obrazkowy schemat oceny krwawienia). Ponadto, w czasie pierwszych 10 dni terapii zjawisko pożądane podczas przygotowywania chorej do operacji tj. całkowite zatrzymanie krwawienia odnotowano u 50% chorych w grupie UPA. Niskie wartości parametru NNT (ang. *number needed-to-treat* – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) dla częstości

występowania PBAC <75 pkt i wtórnego braku menstruacji świadczą o dużej sile badanej interwencji [15].

Wśród chorych uczestniczących w badaniu *PEARL I* odnotowano, iż UPA 5 mg wraz ze zmniejszeniem objętości mięśniaków zmniejsza objętość macicy, podczas gdy w grupie NPCH nie obserwowano zmniejszenia tego narządu (różnica między grupami jest statystycznie istotna). W przypadku oceny schematu krwawień według Balsey'a także wskazano na przewagę UPA 5 mg nad NPCH, zwłaszcza gdy u chorych stwierdzono wynik PBAC >60 pkt w trakcie leczenia, brak zmian w endometrium związanych z modulatorem receptora progesteronowego (ang. *Progesterone Receptor Modulator Associated Endometrial Changes*, PAEC) oraz obecność mięśniaka o usytuowaniu podśluzówkowym.

Występowanie nasilonego krwawienia z macicy u chorych z mięśniakami wiąże się z rozwojem niedokrwistości. W wyniku stosowania UPA w badaniu *PEARL I* odnotowano u chorych zmianę poziomu hemoglobiny i hematokrytu do wartości zbliżonej do referencyjnych (wykazano istotną statystycznie różnicę między grupami UPA i NPCH). Znamiennych statystycznie różnic między grupami nie wykazano w przypadku oceny zmiany poziomu ferrytyny względem wartości początkowych. Należy jednak zauważyć, że w czasie trwania badania w obydwu analizowanych grupach prowadzono suplementację preparatami żelaza.

Wyniki obserwacyjnego badania *Simone 2016* [23] wskazują, iż zastosowanie UPA 5 mg przed operacją zwiększa szanse na całkowitą resekcję mięśniaków macicy w przypadku miomektomii histeroskopowej o wysokiej złożoności. Dla częstości występowania tego punktu końcowego odnotowano istotną statystycznie i klinicznie różnicę między grupami, zaś wartość parametru NNT wskazuje na dużą siłę badanej interwencji. Wyniki badania *Simone 2016* wskazują także, iż zastosowanie UPA skraca czas wykonywania operacji, co wiąże się z mniejszą absorpcją płynu wprowadzanego w celu rozszerzenia macicy w czasie operacji. Ponadto, w grupie chorych stosujących UPA przed miomektomią wykazano istotnie statystycznie i klinicznie większą częstość zadowolenia chorych z leczenia [15].

5.2. Profil bezpieczeństwa

Wyniki badania *PEARL I* wskazują, iż stosowanie UPA przed operacją nie powoduje zwiększenia częstości występowania działań ani zdarzeń niepożądanych. Nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia zgonu oraz ciężkich działań niepożądanych, a zwiększenie grubości endometrium oraz нефизjologiczne zmiany w endometrium związane z modulatorem

receptora progesteronowego były odwracalne po zakończeniu cyklu leczenia. Co ważne u zdecydowanej większości chorych przygotowywanych do operacji za pomocą UPA odnotowano przywrócenie menstruacji po zakończeniu leczenia, a czas do wystąpienia menstruacji po zakończeniu leczenia był zbliżony w obydwu analizowanych grupach [15].

Na tej podstawie założono, że UPA i NPCH mają w przedoperacyjnym leczeniu dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy porównywalny profil bezpieczeństwa.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*³ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [20, 28].

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* oraz *Wytycznymi AOTMiT* [1, 20], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

W związku z faktem wykazania na podstawie badania randomizowanego (PEARL I) przewagi wnioskowanej technologii medycznej nad komparatorem w zakresie pierwszorzędowych punktów końcowych (*Analiza kliniczna* [15]), okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 *Ustawy refundacyjnej* nie zachodzą. Wyniki w zakresie tych punktów końcowych z

³ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

badania klinicznego bezpośrednio przełożono na jakość życia chorych w modelu ekonomicznym.

7. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się chorego do aktualnie obowiązującej praktyki klinicznej w Polsce.

W analizie, w celu oceny rzeczywistego obciążenia finansowego związanego z chorobą uwzględniono wszystkie istotne rodzaje kosztów (tj. koszty bezpośrednie medyczne).

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszty terapii uzupełniającej, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych, koszty operacji oraz koszty powikłań operacji.

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia w analizie z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- ⊕ koszty leków;
- ⊕ koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszty operacji;
- ⊕ koszty powikłań operacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszty podania, koszty terapii uzupełniającej oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod

uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 1.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 1.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszty podania	Ze względu na samodzielne podawanie leków (podanie doustne) nie rozważano kosztu podania
Koszty terapii uzupełniającej	Chore otrzymują doraźne leczenie objawowe w postaci: suplementacji preparatami żelaza, leków z grupy NLPZ* czy też innych leków, które uznano za niezbędne w opiece nad chorą. Dotyczy to wszystkich chorych uczestniczących w badaniu <i>PEARL I</i> (zarówno leczonych technologią ocenianą jak i komparatorem). Biorąc pod uwagę fakt, iż ewentualne różnice w zużyciu tych zasobów pomiędzy interwencją i komparatorem są trudne do oszacowania jak również to, iż koszt ten jest nieznaczący, uznano tę kategorię kosztów za nieróżniącą.
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania terapii w <i>Analizie klinicznej</i> nie wykazano różnic pomiędzy technologią ocenianą i komparatorem.

* NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [31, 18]. Cenę jednostkową octanu uliprystalu uzyskano od Zamawiającego [6].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

OCTAN ULIPRYSTALU

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Esmya®* określono, że w przedoperacyjnym leczeniu dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy octan uliprystalu podawany jest w dawce: jedna tabletką, 5 mg, przyjmowana doustnie raz na dobę w czasie cyklu leczenia trwającego do 3 miesięcy [4]. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w przebiegu przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* [15].

KOMPARATOR

Wybrany komparatorem jest naturalny przebieg choroby (NPCH), stąd w analizie nie uwzględniano kosztu leku w ramieniu komparatora. Chore otrzymują doraźne leczenie objawowe w postaci: suplementacji preparatami żelaza, leków z grupy NLPZ czy też innych leków, które uznano za niezbędne w opiece nad chorą. Dotyczy to jednak wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem. Biorąc pod uwagę fakt, iż ewentualne różnice w zużyciu tych zasobów pomiędzy interwencją i komparatorem są trudne do oszacowania jak również to, iż koszt ten jest nieznaczący, uznano tę kategorię kosztów za nieróżniącą.

Tabela 2.
Dawkowanie leków uwzględnione w analizie

Substancja	Dzienna dawka (mg)	Dawkowanie w cyklu 3-miesięcznym* (mg)
UPA	5	420

*przyjęto, iż w terapii miesięcznej będzie używane jedno opakowanie zawierające 28 tabl. po 5 mg; założenie ma znikomy wpływ na wyniki analizy i zostało wykonane dla prostoty modelu

7.1.2. Ceny leków

OCTAN ULIPRYSTALU

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania octanu uliprystalu w przedoperacyjnym leczeniu dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.5. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany za odpłatnością ryczałtową [28].

Cenę zbytu netto octanu uliprystalu otrzymano od Zamawiającego, [REDACTED] [6]. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową oraz cenę detaliczną leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [28].



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej (Tabela 3.).

Tabela 3.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt jednostkowy leków w przeliczeniu na dawkę oraz w miesiącu. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

7.2. Koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Na podstawie ustaleń ze spotkania ekspertów z Europy Środkowo – Wschodniej zamieszczonych w analizie ekonomicznej firmy HealthQuest [12] określono częstość oraz odsetki przeprowadzanych procedur przed i po operacji, tj. porad ginekologicznych z i bez USG oraz transfuzji krwi.

W tabeli poniżej znajdują się wskazane częstości i odsetki stosujących.

Tabela 5.
Odsetek chorych stosujących dane świadczenie przed i po operacji oraz częstość świadczeń na miesiąc

Świadczenie	Odsetek stosujących	Częstość na miesiąc
Brak/łagodne krwawienie miesięczkowe (przed operacją)		
Porada ginekologiczna z USG	100%	0,22
Porada ginekologiczna bez USG	0%	0,00
Transfuzja krwi	0%	0,00
Ciężkie krwawienie miesięczkowe (przed operacją)		
Porada ginekologiczna z USG	70%	0,33
Porada ginekologiczna bez USG	30%	0,33
Transfuzja krwi	3%	0,33
Brak/łagodne krwawienie miesięczkowe (po operacji)		
Porada ginekologiczna z USG	40%	0,08
Porada ginekologiczna bez USG	60%	0,08
Transfuzja krwi	0%	0,00
Ciężkie krwawienie miesięczkowe (po operacji)		
Porada ginekologiczna z USG	70%	0,33
Porada ginekologiczna bez USG	30%	0,33
Transfuzja krwi	3%	0,08
Po operacji histerektomii		
Porada ginekologiczna z USG	0%	0,00
Porada ginekologiczna bez USG	100%	0,08
Transfuzja krwi	0%	0,00

Koszt jednej porady ginekologicznej bez USG oszacowano jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu, zaś porady ginekologicznej z USG jako świadczenie specjalistyczne 2-go typu. Wycenę punktową powyższych świadczeń oparto na Załącznikach 5a i 7 do zarządzenia nr 109/2015/BP Prezesa NFZ [31]. Wartość jednego punktu przyjęto na podstawie zebranych danych z Informatora o umowach NFZ [14] dla świadczeń w zakresie położnictwa i ginekologii, wybierając losowo 3 województwa, a z nich (również losowo) 3 ośrodki.

Poniższa tabela przedstawia oszacowane koszty.

Tabela 6.
Wycena kosztu porady ginekologicznej z i bez USG

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	3,5	8,36	29,28

W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	7,0	8,36	58,55
---	-----	------	-------

Koszt transfuzji krwi oszacowano poprzez uwzględnienie kosztu hospitalizacji związanej z podaniem krwi oraz 2 jednostek krwi na podstawie wycen punktowych z Załączników 1b, 1c do zarządzenia nr 110/2015/BP [31], a wartość jednego punktu z Informatora o umowach NFZ na 2016 rok [14].

Tabela 7.
Wycena kosztu związanego z transfuzją krwi

Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Koszt punktu (PLN)	Koszt świadczenia (PLN)
Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwio pochodnych w tym immunoglobulin	5,0	52,00	260,00
Przetoczenie koncentratu/ krwinek czerwonych (2 jednostki)	3,47 / jednostka	52,00	360,88

Poniżej w tabeli przedstawiono miesięczne koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia uwzględnione w analizie.

Tabela 8.
Koszt monitorowania uwzględniony w analizie

Monitorowanie przed operacją	Koszt na miesiąc (PLN)
Brak/lagodne krwawienie miesięczkowe	
Porada ginekologiczna z USG	13,01
Porada ginekologiczna bez USG	0,00
Transfuzja krwi	0,00
Ciężkie krwawienie miesięczkowe	
Porada ginekologiczna z USG	13,66
Porada ginekologiczna bez USG	2,93
Transfuzja krwi	6,21
Monitorowanie po operacji	
Koszt na miesiąc (PLN)	
Brak/lagodne krwawienie miesięczkowe	
Porada ginekologiczna z USG	1,95
Porada ginekologiczna bez USG	1,46
Transfuzja krwi	0,00
Ciężkie krwawienie miesięczkowe	
Porada ginekologiczna z USG	13,66

Monitorowanie przed operacją	Koszt na miesiąc (PLN)
Porada ginekologiczna bez USG	2,93
Transfuzja krwi	1,55
Po histerektomii	
Porada ginekologiczna z USG	0,00
Porada ginekologiczna bez USG	2,44
Transfuzja krwi	0,00

7.3. Koszt operacji

Koszty operacji miomektomii i histerektomii określono na podstawie średniego kosztu hospitalizacji ze statystyk JGP z 2015 roku [25].

Tabela 9.
Wycena kosztu operacji miomektomii i histerektomii

Operacja	Średnia liczba przeprowadzanych operacji w 2015 r.	Koszt operacji (PLN)	Rozkład operacji
Miomektomia	6 121	2 346,38	25,10%
Histerektomia	18 262	3 630,69	74,90%

Dla NPCH uwzględniono rozkład operacji histerektomii i miomektomii uwzględniając statystyki JGP z 2015 roku [25]. Następnie korzystając z wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych zamieszczonych w analizie ekonomicznej firmy HealthQuest [12] oszacowano rozkład dla poszczególnych typów operacji, tj.: brzuszne, laparoskopowe i pochwowe. Wyniki ankiety uwzględniały różne rozkłady operacji w przypadku braku/łagodnych krwawień i ciężkich krwawień. W analizie uwzględniono średnią z obu stanów. Wyniki ankiety zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Rozkład operacji (miomektomii i histerektomii) zamieszczony w analizie ekonomicznej firmy HealthQuest

Rodzaj	Brak/łagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
Brzuszna histerektomia	15%	25%
Laparoskopowa histerektomia	15%	25%
Pochwowa histerektomia	0%	0%
Brzuszna miomektomia	49%	35%
Laparoskopowa miomektomia	21%	15%

Rodzaj	Brak/lagodne krwawienie	Ciężkie krwawienie
Pochwowa miomektomia	0%	0%
Embolizacja tętnic macicznych	0%	0%
Brak operacji	0%	0%

Zatem ostatecznie przeskalowując odsetki wykonywanych operacji ze statystyk JGP (Tabela 9) i częstości wykonywania poszczególnych typów operacji (Tabela 10) oszacowano odsetki wykonywanych operacji uwzględnione w analizie. W tabeli poniżej znajdują się wyniki wykorzystywane w scenariuszu podstawowym w ramieniu NPCH.

Tabela 11.
Rozkład operacji (miomektomii i histerektomii) w ramieniu NPCH

Rodzaj operacji	Odsetek
Brzuszną histerektomią	37%
Laparoskopową histerektomią	37%
Pochwową histerektomią	0%
Brzuszną miomektomią	18%
Laparoskopową miomektomią	8%
Pochwową miomektomią	0%
Embolizację tętnic macicznych	0%
Brak operacji	0%

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione odsetki dla poszczególnych operacji w ramieniu UPA.

Tabela 13.
Rozkład operacji (miomektomii i histerektomii) w ramieniu UPA

7.4. Koszt powikłań operacji

W celu wyznaczenia kosztów powikłań operacji, określono najpierw częstość występowania danych powikłań, a następnie ich koszty. Odsetki występowania powikłań oszacowano korzystając z publikacji *Brummer 2011* [3] oraz opinii ekspertów z krajów środkowo-europejskich zamieszczonej analizie ekonomicznej firmy HealthQuest [12]. Zebrane dane przedstawiono w niniejszej tabeli.

Tabela 14.
Odsetki występowania powikłań po operacji (w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji)

Powikłania po operacji	Histerektomia			Miomektomia		
	Brzuszna	Laparoskopowa	Pochwowa	Brzuszna	Laparoskopowa	Pochwowa
Infekcja	7,70%	6,70%	5,20%	5,00%	5,00%	5,00%
Krwawienie pooperacyjne	2,60%	2,70%	2,80%	2,60%	2,70%	2,80%
Uszkodzenia narządów	1,40%	1,70%	0,70%	0,75%	0,75%	0,75%
Niedrożność jelit	1,00%	0,30%	0,10%	0,00%	0,00%	0,00%

Wycenę leczenia powyższych powikłań określono przy użyciu wycen określonych w statystykach JGP. W poniższej tabeli znajdują się koszty wraz z uzasadnieniem wyboru grupy JGP.

Tabela 15.
Wycena powikłań operacji

Powikłanie	Grupa JGP	Uzasadnienie	Koszt z 2015 r. (PLN)
Infekcja	S60 - Choroby zakaźne nie wirusowe	Średni koszt z dwóch grup JGP, w ramach których leczone są infekcje	2 535,66
	S55 - Gorączka niejasnego pochodzenia		1 443,74
	Średnia prosta uwzględniona w analizie podstawowej		1 989,70
Krwawienie pooperacyjne	Założono, że krwawienie jest leczone w ramach bazowej grupy JGP dla operacji		0,00
Uszkodzenie narządów	L09 – Małe zabiegi nerek	Najczęściej uszkodzenie narządów wg publikacji <i>Brummer 2011</i> dotyczyło układu wydalniczego. W analizie podstawowej uwzględniono średnią z wybranych grup JGP. W analizie wrażliwości przetestowano najniższy i najwyższy koszt testowanych grup JGP.	1 212,95
	L06 – Średnie endoskopowe zabiegi nerek		2 313,49
	L17 – Małe endoskopowe zabiegi		1 324,19
	L16 – Średnie endoskopowe zabiegi moczowodu		1 983,31
	L29 – Choroby pęcherza moczowego i moczowodu		780,27
	L23 - Średnie otwarte zabiegi na pęcherzu moczowym		2 843,91
	Średnia prosta uwzględniona w analizie podstawowej		1 743,02
Niedrożność jelit	F46 - Choroby jamy brzusznej	W ramach tej grupy znajdują się kody kierunkowe K56.6 i K56.7, dotyczące niedrożności jelit	1 634,80
	F43 - Średnie i endoskopowe lecznicze zabiegi jamy brzusznej	W ramach tej grupy znajdują się kody kierunkowe K56.6 i K56.7, dotyczące niedrożności jelit, ale liczba hospitalizacji z nimi związana jest dużo mniejsza	4 085,02
	Wartość uwzględniona w analizie podstawowej		1 634,80

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania UPA vs NPCH w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostarczony przez Zamawiającego kohortowy model Markowa, który został przystosowany do warunków polskich. Model, zbudowany w programie Excel, pozwala na uzależnienie zmiany prawdopodobieństwa zdarzeń w czasie, umożliwia analizę progresji choroby, tym samym wydaje się być odpowiedni do modelowania przebiegu choroby u chorych z objawowymi mięśniakami macicy.

8.1. Struktura modelu

Wytyczne AOTMiT wskazują, że struktura modelu wykorzystywanego w analizie ekonomicznej powinna być prosta, ale jednocześnie model musi odpowiadać problemowi zdrowotnemu i musi być zgodny z ogólnie akceptowaną wiedzą na temat przebiegu modelowanej choroby [1]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

Rozważane okresy w modelu to: przedoperacyjny, operacyjny i pooperacyjny. Stany zdrowia w okresie przedoperacyjnym uwzględnione w modelu zależne są od ciężkości krwawienia miesięczkowego:

- ⊕ brak lub łagodne krwawienie,
- ⊕ ciężkie krwawienie.

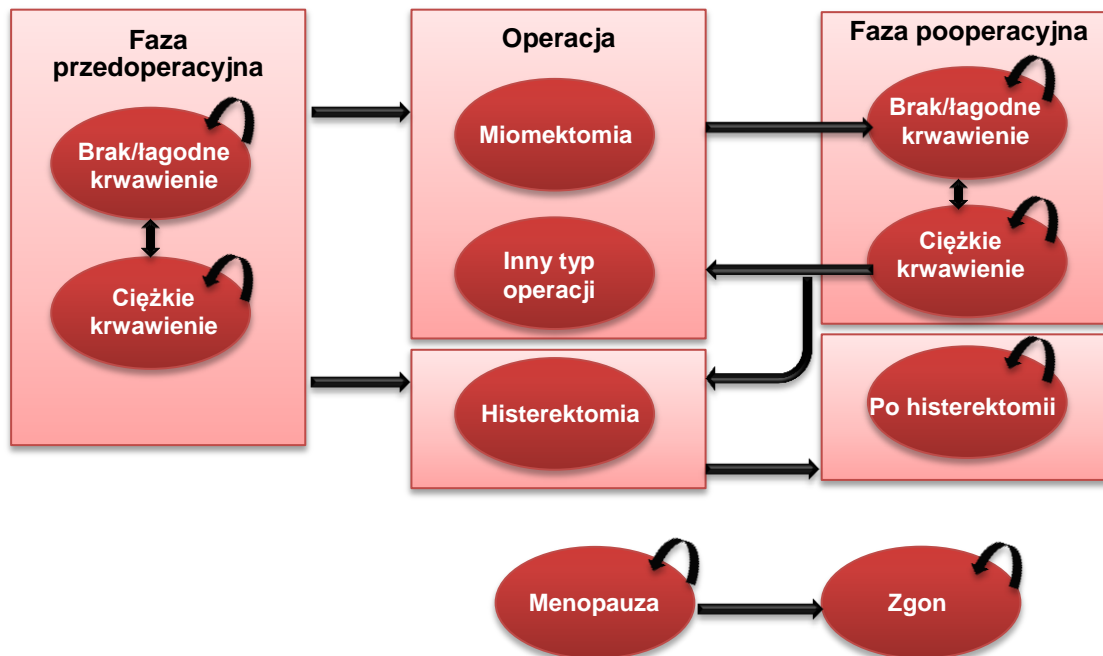
Ciężkość krwawienia jest oceniana za pomocą skali PBAC (ang. *Pictorial Blood Assessment Chart*). Kryterium zakwalifikowania się do stanu: brak lub łagodne krwawienia, jest wynik PBAC ≤ 75 , ponieważ w badaniu *PEARL I* jednym z punktów końcowych było ograniczenie krwawienia do niniejszego poziomu [7].

Początkowym stanem, w którym znajdują się wszyscy chorzy jest stan: ciężkie krwawienia miesięczkowe. Stan ten oznacza silne objawy mięśniaków macicy, kwalifikujące chorą do operacji. W okresie przedoperacyjnym chore mogą zmienić stan na: łagodne krwawienia miesięczkowe. Prawdopodobieństwa przejścia między tymi dwoma stanami oszacowano na podstawie danych z badania klinicznego *PEARL I* (dane dostarczone wraz z modelem przez Zamawiającego). Następnie chorzy po okresie oczekiwania na operację mieli wykonywaną operację miomektomii lub histerektomii, która mogła się odbyć: brzusznie, laparoskopowo,

lub pochwowo. Rozkład między poszczególnymi operacjami oszacowano korzystając z badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych [15, 12] oraz statystyk JGP [25]. Eksperti kliniczni wskazywali na zmianę operacji na mniej inwazyjne biorąc pod uwagę skuteczność leczenia lekiem Esmya[®] w zakresie redukcji objętości mięśniaków oraz krwawienia z macicy. Ponieważ analizowanym wskazaniem jest leczenie przedoperacyjne, dlatego założono brak możliwości rezygnacji z operacji. W fazie pooperacyjnej chorzy przechodzili do stanu: brak/łagodne krwawienie. Dla chorych po miomektomii w okresie do 3 miesięcy po operacji przyjęto brak możliwości ponownej operacji. Po tym czasie, część chorych może zakwalifikować się z powrotem do stanu silne krwawienia miesięczkowe, gdzie otrzymuje leczenie objawowe przed następną operacją. Chorzy, którzy przeszli histerektomię, przechodzą do stanu: po histerektomii. W stanie tym nie ma możliwości reoperacji, ponieważ u chorych nastąpiło już wycięcie macicy. Z każdego stanu zdrowia (za wyjątkiem stanu: zgon) można przejść w stan: menopauza. Prawdopodobieństwo przejścia do tego stanu uzależnione jest od wieku chorego. W każdym ze stanów istnieje możliwość przejścia do stanu końcowego zgon, który również jest uzależniony od wieku. Ryzyko zgonu jest też podwyższone w okresie operacji (zależnie od typu). Ten stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



W modelu efekty i koszty szacowano w miesięcznych cyklach. Miesięczne⁴ 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.

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.2.

8.2. Jakość życia

8.2.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie 7 publikacji raportujących dane dotyczące jakości życia chorych

⁴ 1 miesiąc = 4,35 tygodni = 30,45 dni

w omawianym problemie zdrowotnym, w populacji generalnej oraz u kobiet z problemem niepłodności. Badania te opisano w rozdziale 15.4

8.2.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w *Analizie klinicznej*

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* [15] odnaleziono badanie *PEARL I*, w którym oceniano jakość życia chorych.

Jakość życia chorych w badaniu *PEARL I* oceniano na podstawie kwestionariusza służącego do oceny dyskomfortu związanego z mięśniakami macicy. Wyższy wynik oznacza dyskomfort o większym stopniu nasilenia.

W populacji ogółem w grupie UPA odnotowano większą poprawę (obniżenie) wyniku względem wartości początkowych niż w przypadku grupy kontrolnej. Dane przedstawione w publikacji *Donnez 2012* [7] wskazują, iż różnica median między grupami była istotna statystycznie (p-wartość wynosiła 0,001). Autorzy badania podają również informację, iż w grupie UPA zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych była istotna klinicznie.

Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji *EMA 2011* [5], różnicę istotną statystycznie odnotowano również w przypadku podgrupy chorych, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii.

W przypadku podgrupy chorych, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii w obu analizowanych grupach odnotowano poprawę (obniżenie) wyniku kwestionariusza po 13 i 38 tygodniach okresu obserwacji (OBS), przy czym większą poprawę jakości życia obserwowano w trakcie przyjmowania leczenia UPA (ocena po 13 tygodniach) niż po jego zakończeniu. Dla tej podgrupy brak jest danych umożliwiających ocenę istotności statystycznej różnic między grupami.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 16.

Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy)

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	UPA		NPCH		Różnica median (95% CI)	IS
			Mediana (IQR ⁵)	N	Mediana (IQR)	N		
Populacja ogółem								
<i>PEARL I (Donnez 2012)</i>	13 tyg.	Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy) [pkt]	-9,0 (-13,0; -6,0)	95	-6,0 (-9,0; -2,0)	48	-4,0 (-6,0; -1,0)*	TAK p=0,001
Chore, u których nie przeprowadzono operacji po zakończeniu terapii								
<i>PEARL I (Donnez 2012)</i>	13 tyg.	Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy) [pkt]	-9,0 (-12,0; -5,0)	54	-6,0 (-8,5; -3,0)	29	-3,0 (b/d)	b/d
	38 tyg.		-5,0 (-10,0; -1,0)		-6,5 (-9,5; -3,5)		1,5 (b/d)	b/d
Chore, u których przeprowadzono operację po zakończeniu terapii								
<i>PEARL I (EMA 2011)</i>	13 tyg.	Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy) [pkt]	-10,0 (b/d)	41	-4 (b/d)	19	-6 (n/o)	TAK p=0,021

*dane wskazane przez autorów badania

⁵ ang. *interquartile range* – rozstęp ćwiartkowy

8.2.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 8.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (w związku z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Poszukiwano wartości użyteczności dla następujących stanów zdrowia:

- ⊕ duża objętość mięśniaka/ciężkie krwawienia oraz niewielkich rozmiarów mięśniak/brak/łagodne krwawienia;
- ⊕ stan związany z operacją i jej rodzajem;
- ⊕ stan zdrowia w zależności od wieku kobiet z populacji generalnej;
- ⊕ obniżenie wartości stanu zdrowia wynikające z niepłodności.

Najwięcej wartości użyteczności starano się uzyskać z jednego źródła oraz przy wykorzystaniu tej samej metody.

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [17]. EQ-5D jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

W związku z powyższym, w analizie brano przede wszystkim pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

W przypadku wystąpienia zgonu, w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu, w poszczególnych stanach w modelu określono na podstawie badań zamieszczonych w poniższej tabeli.

Tabela 17.
Użyteczności stanów zdrowia w modelu - założenia

Stan zdrowia	Wartość użyteczności	Źródło
Faza przedoperacyjna		
Brak/łagodne krwawienie (przed operacja)	0,830	<i>Nagy 2014</i> [16]
Ciężkie krwawienie (przed operacja)	0,718	<i>Nagy 2014</i> [16]
Faza operacyjna		
Histerektomia brzuszna	0,833	<i>Sculpher 2004</i> [22]; dla laparoskopowej, przyjęto średnią z dwóch rodzajów operacji laparoskopowej
Histerektomia laparoskopowa	0,854	
Histerektomia pochwowa	0,852	
Miomektomia brzuszna	0,833	Założenie: jak dla histerektomii
Miomektomia laparoskopowa	0,854	Założenie: jak dla histerektomii
Miomektomia pochwowa	0,852	Założenie: jak dla histerektomii
Faza pooperacyjna		
Brak/łagodne krwawienie	W zależności od wieku	Jak w populacji generalnej, <i>Golicki 2015</i> [10]
Ciężkie krwawienie	0,718	<i>Nagy 2014</i> [16]
Po histerektomii	W zależności od wieku	Jak w populacji generalnej (w zależności od wieku) z uwzględnieniem spadku użyteczności wynikającego z wystąpienia niepłodności, <i>Golicki 2015</i> [10], <i>Trent 2011</i> [26] i <i>Smith 2008</i> [24]
Menopauza	W zależności od wieku	Jak w populacji generalnej z korektą wystąpienia przedwczesnej utraty płodności, <i>Golicki 2015</i> [10], <i>Trent 2011</i> [26] i <i>Smith 2008</i> [24]
Zgon	0	Założenie

BRAK/ŁAGODNE KRWAWIENIE ORAZ CIĘŻKIE KRWAWIENIE U CHORYCH Z MIĘŚNIAKAMI MACICY

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (rozdział 15.4) odnaleziono publikację *Nagy 2014* [16] zawierającą użyteczności dla stanów zdrowia w zależności od nasilenia krwawienia. Użyteczności w analizie zostały uzyskane na podstawie wyników badania *PEARL II* (w badaniu *PEARL I* nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających oszacowanie użyteczności dla rozważanych stanów). Zgodnie z opisaną w publikacji metodyką wartości użyteczności zostały uzyskane poprzez zmapowanie

wyników kwestionariusza UFS-QOL (ang. *Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life*) do wartości EQ-5D.

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

W analizie wrażliwości przetestowano wariant uwzględniający dane z publikacji *Tsoi 2015* [27], tj. wartość użyteczności dla stanu brak/łagodne krwawienia na poziomie 0,73 oraz dla stanu ciężkie krwawienia wartość równą 0,55.

WARTOŚĆ STANU ZDROWIA W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU U KOBIET Z POPULACJI GENERALNEJ

Użyteczności dla populacji generalnej pochodzą z publikacji *Golicki 2015* [10], odnalezionej w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 15.2). Zostały one wyznaczone w populacji polskich kobiet w rozbiciu na grupy wiekowe. Dane z publikacji zmodyfikowano tak, by odpowiadały przedziałom wiekowym występującym w modelu, ponieważ zakresy przedziałów z publikacji i uwzględnione w modelu nie pokrywały się. W analizie występuje potrzeba określenia jakości życia w kilku przedziałach wiekowych (w Tabeli 18 odpowiednio 20-29, 30-39 itd.) i do ich określenia wykorzystano przedziały dostępne w badaniu *Golicki 2015*. Oszacowanie polegało na uśrednieniu wartości z dwóch przedziałów wiekowych z badania *Golicki 2015*, które obejmowały przedział występujący w modelu. Dokładny opis oszacowania użyteczności dla każdego przedziału opisano w Tabeli 18. Zestawienie danych z publikacji oraz wartości wykorzystanych w analizie zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18.

Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji kobiet z publikacji *Golicki 2015* oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu

<i>Golicki 2015</i>		Dane użyte w analizie		Opis oszacowania
Przedział wiekowy	Użyteczność	Przedział wiekowy	Użyteczność	
18-24 lata	0,960	20-29 lat	0,9590	Średnia z przedziału 18-24 i 25-34
25-34 lata	0,958	30-39 lat	0,9500	Średnia z przedziału 25-34 i 35-44
35-44 lata	0,942	40-49 lat	0,9165	Średnia z przedziału 35-44 i 45-54

Golicki 2015		Dane użyte w analizie		Opis oszacowania
45-54 lata	0,891	50-59 lat	0,8805	Średnia z przedziału 45-54 i 55-64
55-64 lata	0,870	60-69 lat	0,8360	Średnia z przedziału 55-64 i 65-74
65-74 lata	0,802	70-79 lat	0,7570	Średnia z przedziału 65-74 i >74
>74 lat	0,712	80-89 lat	0,7120	Wartość dla przedziału >74

Ponieważ w badaniu *Golicki 2015* znajdują się również wartości użyteczności dla całej populacji generalnej (kobiet i mężczyzn), to przetestowano je również w analizie wrażliwości. Wartości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 19.

Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji generalnej z publikacji *Golicki 2015* oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu – wariant alternatywny 1, uwzględniony w analizie wrażliwości

Golicki 2015		Dane użyte w analizie		Opis oszacowania
Przedział wiekowy	Użyteczność	Przedział wiekowy	Użyteczność	
18-24 lata	0,968	20-29 lat	0,965	Średnia z przedziału 18-24 i 25-24
25-34 lata	0,962	30-39 lat	0,953	Średnia z przedziału 25-34 i 35-44
35-44 lata	0,943	40-49 lat	0,923	Średnia z przedziału 35-44 i 45-54
45-54 lata	0,903	50-59 lat	0,882	Średnia z przedziału 45-54 i 55-64
55-64 lata	0,861	60-69 lat	0,838	Średnia z przedziału 55-64 i 65-74
65-74 lata	0,815	70-79 lat	0,773	Średnia z przedziału 65-74 i >74
>74 lat	0,730	80-89 lat	0,730	Wartość dla przedziału >74

Dodatkowym wariantem w analizie wrażliwości są dane z publikacji *Golicki 2010* [11], odnalezionej w przeglądzie systematycznym. Badanie przedstawia starsze wyniki niż te uwzględnione w wariantcie podstawowym, oraz zawiera mniejszy zakres danych. Wartości do wariantu alternatywnego 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji generalnej z publikacji *Golicki 2010* oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu – wariant alternatywny 2, uwzględniony w analizie wrażliwości

<i>Golicki 2010</i>		Dane użyte w analizie		Opis oszacowania
Przedział wiekowy	Użyteczność	Przedział wiekowy	Użyteczność	
18-24 lata	0,909	20-29 lat	0,879	Średnia z przedziału 18-24 i 25-24
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	0,812	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	0,751	Średnia z przedziału 55-64 i > 64
>64	0,716	70-79 lat	0,716	Wartość dla przedziału >74
b/d	b/d	80-89 lat	0,716	Wartość dla przedziału >74

FAZA OPERACYJNA

Wartości użyteczności dla chorych znajdujących się w fazie operacyjnej (1 cykl modelu) odpowiadały jakości życia chorych właściwych dla przebiegu operacji oraz rekonwalescencji po operacji (1 miesiąc). 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 (zgodnie z dostarczonym przez Zamawiającego modelem) przez wartość użyteczności z populacji generalnej, w zależności od wieku. Pozwoliło to zróżnicować jakość życia w stanie operacji w zależności od wieku chorej. Wartości użyteczności dla fazy operacyjnej poszukiwano w toku przeglądu systematycznego (rozdział 15.4). Celem przeglądu było odnalezienie badań zawierających zróżnicowane wartości użyteczności w zależności od zastosowanej techniki operacyjnej. W ramach przeglądu odnaleziono publikację *Sculpher 2004* [22], w której zawarto oszacowania użyteczności dla histerektomii:

brzuszej, laparoskopowej oraz pochwowej. Nie odnaleziono analogicznego badania dla miomektomii, stąd przypisano takie same wartości jak dla histerektomii.

OBNIŻENIE PŁODNOŚCI

Obniżenie płodności uwzględniano w stanach zdrowia prowadzących 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 (rozdział 15.3). Odnaleziono dwa badania określające wpływ niepłodności na użyteczność stanu zdrowia: *Trent 2011* [26] i *Smith 2008* [24]. 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 przyjęciu dla kobiet w wieku 20-29 oraz 30-39 mediany wartości z 4 badanych grup. Tym samym do scenariusza podstawowego wybrano wartość wynoszącą 0,84 (wartość użyteczności dostępna zarówno w jednym jak i w drugim badaniu). Niepłodność powoduje obniżenie wartości użyteczności stanu zdrowia do poziomu 0,84 stanu idealnego określonego w wykorzystanej metodzie TTO (ang. *time trade off* – metoda handlowania czasem) na 1. W przypadku kobiet w wieku 40-49 lat przyjęto wartość z badania *Trent 2011*, tj. 0,91 dla grupy rodziców (średni wiek w tej podgrupie odpowiadał uwzględnionemu przedziałowi wiekowemu). Jest to podejście konserwatywne, uwzględniono bowiem dla tej grupy najwyższą użyteczność dostępną w odnalezionych badaniach. Wartości użyteczności z populacji generalnej zostały odpowiednio zmniejszone, tak aby wartości użyteczności u kobiet z niepłodnością stanowiły odpowiednio 0,84 lub 0,91 wartości użyteczności populacji generalnej (w zależności od przedziału wiekowego). 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. W analizie wrażliwości przetestowano, iż w przedziale wieku 40-49 niepłodność powoduje obniżenie wartości użyteczności do poziomu 0,84, podobnie jak w przedziale 20-29 oraz 30-39.

Tabela 21.

Redukcja użyteczności stanu zdrowia spowodowana wystąpieniem niepłodności na podstawie badań *Smith 2008* i *Trent 2011*

Grupa wiekowa	Użyteczność w populacji generalnej	Wartości użyteczności (dla metody TTO) populacji generalnej u niepłodnych chorych
20-29 lat	0,9590	0,84
30-39 lat	0,9500	0,84
40-49 lat	0,9165	0,91
50-59 lat	0,8805	1
60-69 lat	0,8360	
70-79 lat	0,7570	
80-89 lat	0,7120	

Tabela 22.

Publikacje zawierające wartości użyteczności dla niepłodności odnalezione w toku przeglądu systematycznego

Publikacja	Grupa	Użyteczność
<i>Trent 2011</i>	Rodzice (N=121)	0,91
	Nastolatki (N=134)	0,84
<i>Smith 2008</i>	Grupa z PID [^] (N=56)	0,76
	Grupa bez PID [^] (N=150)	0,84
Mediana		0,84

[^] PID - ang. *pelvic inflammatory disease* – zapalenie narządów miednicy mniejszej

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.3. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

UDZIAŁ TYPÓW ZABIEGU W OPERACJACH

Długość fazy przedoperacyjnej utożsamiono z czasem czekania na operację. Na podstawie przeprowadzonej ankiety wśród ekspertów klinicznych oszacowano, że mediana czasu oczekiwania na operację wynosi 3 miesiące. W tym okresie chorzy otrzymują przedoperacyjne leczenie objawów mięśniaków macicy. Zgodnie z ChPL (Charakterystyka

Produktu Leczniczego) Esmya® w leczeniu przedoperacyjnym jest podawana przez jeden cykl trwający do 3 miesięcy [4], co pokrywa się z czasem oczekiwania na operację.

W modelu przyjęto, że chorzy zaczynają terapię od stanu ciężkie krwawienia miesięczkowe, co jest równoznaczne z rozpoczęciem przygotowań do operacji. W fazie przedoperacyjnej chora może znajdować się w stanie: ciężkie krwawienia lub brak/łagodne krwawienia, ponieważ leczenie przedoperacyjne może spowodować zmniejszenie objawów mięśniaków macicy. Prawdopodobieństwa przejść między stanami otrzymano wraz z modelem od Zamawiającego (dane z badania *PEARL I* [7]). Wartości wykorzystane w analizie przedstawiono w **Tabela 24**.

Następnie chorzy przystępują do operacji. Prawdopodobieństwa wyboru typu operacji określono korzystając z badań ankietowych przeprowadzonych wśród ekspertów klinicznych [15, 12] i statystyk JGP [25], przy czym rozkłady różnią się między ramionami. W ramieniu NPCH założono rozkłady między operacjami histerektomii i miomektomii na podstawie statystyk JGP, uwzględniając liczby przeprowadzanych operacji. Następnie podział między rodzajami wykonania operacji: brzusnie, laparoskopowo lub pochwowo, przyjęto uwzględniając rozkłady między typami operacji wskazane przez ekspertów w ankiecie wykonanej w ramach analizy ekonomicznej firmy HealthQuest [12].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] W poniższej tabeli zamieszczone są udziały operacji w zależności od ramienia oraz warianty przyjęte w analizie wrażliwości. W modelu nie uwzględniono możliwości przyjęcia innych udziałów operacji przy kolejnej operacji. Dodatkową możliwością w modelu jest przyjęcie histerektomii u wszystkich chorych, co nie pokrywa się z aktualną praktyką kliniczną – w związku z tym nie brano pod uwagę tego wariantu w analizie podstawowej.

Tabela 23.
Rozkład prawdopodobieństw operacji w wariantcie podstawowym i alternatywnym

	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	[REDACTED]		[REDACTED]	
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■
[REDACTED]	■	■	■	■

ZMIANA MIĘDZY STANAMI ZDROWIA DLA NASILENIA KRWAWIENIA

W celu określenia prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia wykorzystano dane z badania PEARL I [7]. Miesięczne prawdopodobieństwo przejść pomiędzy stanami zdrowia zostało określone na podstawie przepływu chorych między stanami zdrowia w okresach 28-dniowych.

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

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

gdzie „i” i „j” oznaczają stany brak/łagodne krwawienie i ciężkie krwawienie zaś n to liczba chorych. Prawdopodobieństwo dotyczy przedziału czasowego Δt .

Tabela 24.

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
UPA			
Pozostanie w stanie ciężkie krwawienia	0,947	0,136	0,556
Zmiana na łagodne krwawienia	0,053	0,864	0,444
Zmiana na ciężkie krwawienia	0,000	0,200	0,000
Pozostanie w stanie brak/łagodne krwawienia	0,000	0,800	1,000
NPCH			
Pozostanie w stanie ciężkie krwawienia	0,979	0,872	0,897
Zmiana na łagodne krwawienia	0,021	0,128	0,103
Zmiana na ciężkie krwawienia	0,000	0,000	0,429
Pozostanie w stanie brak/łagodne krwawienia	0,000	1,000	0,571

POWTÓRNA OPERACJA

Wśród chorych, którzy przeszli operację miomektomii lub inną wykluczając histerektomię, istnieje ryzyko reoperacji. Na podstawie danych z publikacji *Scheurig-Muenkler 2013* [21] przyjęto, że 10-letnie ryzyko reoperacji wynosi 23,3%. W celu oszacowania miesięcznego ryzyka skorzystano ze wzoru z publikacji *Fleurence 2007* [9]:

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

gdzie r - oznacza miesięczną częstość, p – prawdopodobieństwo miesięczne, t – czas.

W tabeli przedstawiono oszacowane wartości, użyte w analizie

Tabela 25.
Ryzyko reoperacji

10-letnie ryzyko	Miesięczne ryzyko
23,300%	0,221%

RYZYKO ZAPRZESTANIA LECZENIA

Ryzyko zaprzestania leczenia z powodu działań niepożądanych zostało określone jako 0,00% na podstawie danych z badania *PEARL I*.

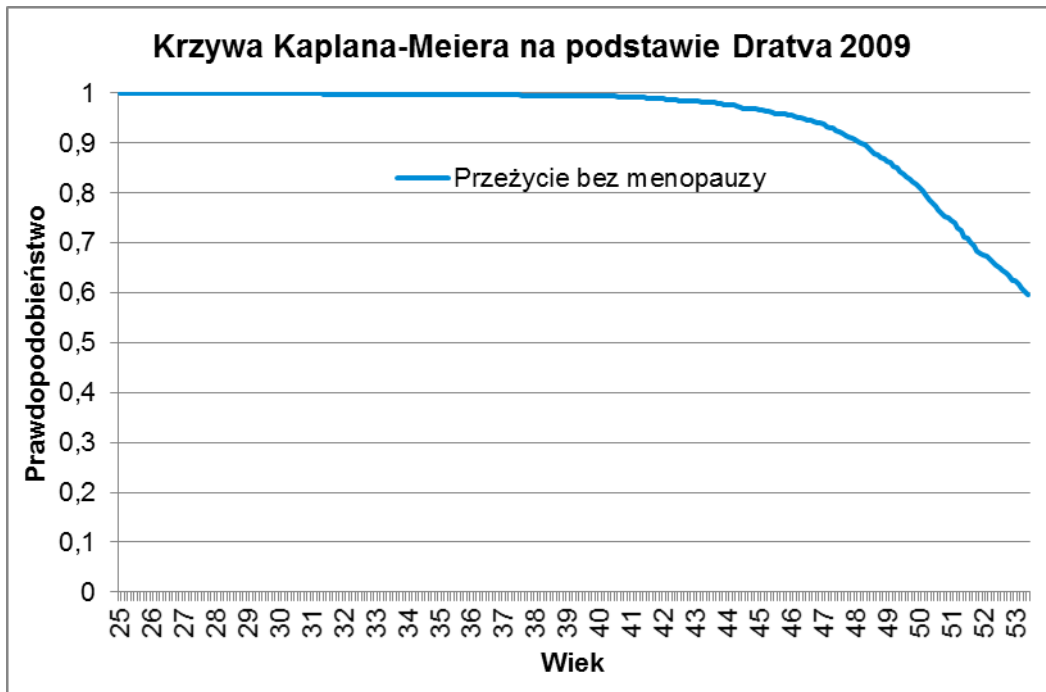
PRAWDOPODOBIENSTWO MENOPAUZY

Z każdego stanu uwzględnionego w modelu (poza zgonem) można przejść w stan: menopauza. Prawdopodobieństwo przejścia do tego stanu jest zmienne w czasie. Na podstawie danych z publikacji *Dratva 2009* [8] zbudowano krzywą przeżycia metodą Kaplana-Meiera dla wystąpienia menopauzy w Południowej, Północnej, Centralnej i Wschodniej Europie. W celu uzyskania większej wiarygodności danych, wykorzystano wszystkie krzywe ważąc je badaną populacją. W publikacji przedstawiono krzywe dla chorych do 53,4 roku życia. 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 najmniejszych kwadratów (OLS; ang. *ordinary least squares*). Ekstrapolacja była konieczna by określić czas do przejścia w stan menopauzy przez wszystkie kobiety z modelowanej kohorty. Ekstrapolowana krzywa metodą OLS charakteryzowała się wysokim współczynnikiem determinacji – r^2 (0,9962), tj. bardzo dobrym dopasowaniem do danych z publikacji *Dratva 2009*. Równanie dopasowania krzywej:

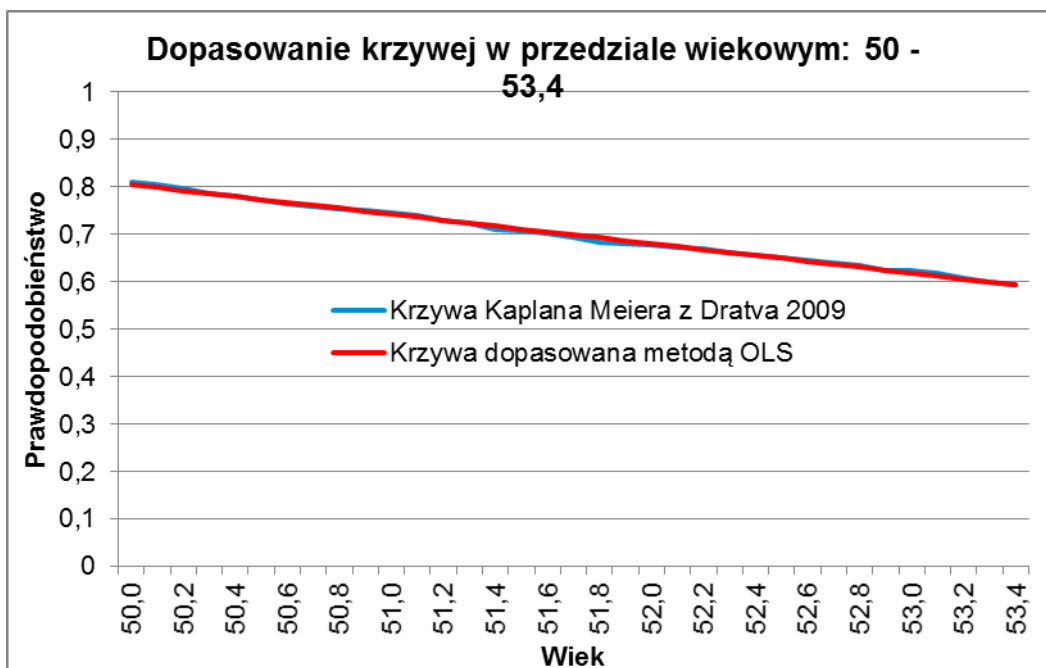
$$\text{Ryzyko menopauzy} = 3,907 - 0,062 * \text{Wiek}$$

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.

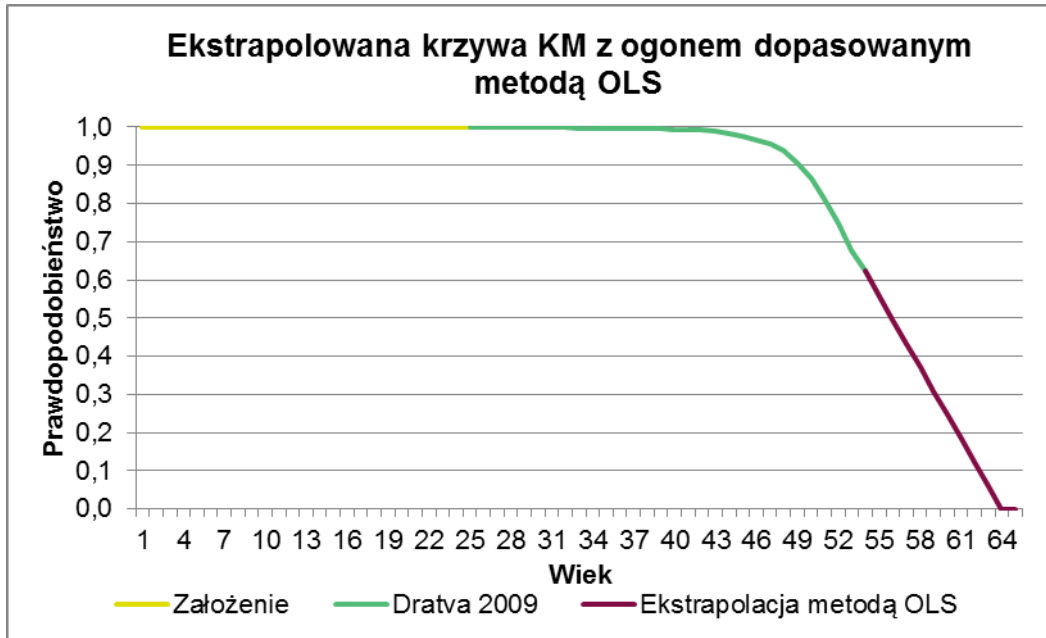
Rysunek 2.
Krzywa prezentująca dane z publikacji *Dratva 2009*



Rysunek 3.
Krzywa Kaplana-Meiera prezentująca dane z publikacji *Dratva 2009* oraz dopasowanie krzywej metodą OLS w przedziale wiekowym 50-53,4



Rysunek 4.
Krzywa przeżycia dla wystąpienia menopauzy uwzględniona w analizie (wyznaczona metodą KM)



RYZIKO ZGONU

Do określenia ryzyka zgonu wykorzystano tablice przeżycia w populacji ogólnej kobiet w 2014 roku z GUS⁶ oraz dane z badania *Zowall 2008* [33], dotyczących zwiększenia ryzyka zgonu spowodowanego operacją.

Tabela 26.
Ryzyko zgonu w okresie operacyjnym w zależności od typu zabiegu z publikacji *Zowall 2008*

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

⁶ <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html>

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Początkowy wiek chorej uwzględnionej w modelu przyjęto na podstawie badania *PEARL I* [7], ze względu na brak danych dotyczących średniego wieku kobiet w Polsce, w analizowanym wskazaniu. Ze względu na duże znaczenie tego parametru w analizie, przetestowano go również w ramach analizy wrażliwości.

8.5. Dyskontowanie

W decyzji odnośnie finansowania danej technologii medycznej należy uwzględnić koszty i efekty kliniczne jakie będzie ona generowała w określonym horyzoncie czasowym. Zgodnie z teorią ekonomii, wartości przyszłe ponoszonych kosztów (i uzyskiwanych efektów zdrowotnych) nie są równe wartościom kosztów (ani uzyskiwanym efektom zdrowotnym) ponoszonych w chwili obecnej. W celu uniknięcia błędów, wartości przyszłe należy wyrazić w wartościach teraźniejszych, czemu służy dyskontowanie.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1].

8.6. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Każdą zmienną wprowadzaną do modelu analizowano pod kątem poprawności generowanych wyników. Sprawdzano również, czy wprowadzenie skrajnych wartości dla uwzględnianych w modelu zmiennych nie powodowało błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.

W celu dokonania walidacji zewnętrznej podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, dotyczących omawianego problemu zdrowotnego. Do wyników tych analiz odniesiono się w dyskusji.

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

W przypadku analizy kosztów-użyteczności brano pod uwagę punkt końcowy zdefiniowany jako lata życia skorygowane o jakość (QALY). Łączne wartości QALY dla analizowanych technologii medycznych przedstawiono w poniższej tabeli. W tabeli przedstawiono również koszty związane z leczeniem chorych w analizowanym wskazaniu, uwzględniane w niniejszej analizie. Koszty przedstawiono w perspektywie płatnika publicznego.

Tabela 28.

Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu

	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych oraz wyniku zdrowotnego został określony poprzez wyniki generowane przez model dla doboru alternatywnych wartości dla parametrów wykorzystanych w analizie. Parametry te określono w analizie wrażliwości.

W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie kosztów i konsekwencji zdrowotnych związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

10.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obarczone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych, a więc zakłada pesymistyczne oraz optymistyczne scenariusze.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w poniższej tabeli.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-
użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED]

[REDACTED]

Lp.	Nazwa	Leczenie		Wzrost	Ciężar ciała	Cena		Koszt		Wzrost	Ciężar ciała
		Przedoperacyjne	Operacyjne			Przedoperacyjne	Operacyjne	Przedoperacyjne	Operacyjne		
1	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
2	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
3	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
4	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
5	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
6	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
7	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
8	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
9	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
10	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
11	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
12	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
13	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
14	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
15	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
16	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
17	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
18	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
19	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60
20	Esmya	1000	1000	160	60	1000	1000	1000	1000	160	60

Lp.	Nazwa leku	Dawkowanie	Czas trwania leczenia	Cena netto	Cena brutto	Leczenie		Kontrola		Cena netto	Cena brutto
						Przedoperacyjne	W trakcie	Przedoperacyjne	W trakcie		
1	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100
2	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100
3	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100
4	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100
5	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100
6	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100
7	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100
8	Esmya 10 mg/100 mg	10 mg/100 mg	3 miesiące	1000	1100	1000	1100	1000	1100	1000	1100

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że największy wpływ na wyniki analizy mają następujące parametry⁷:

[Redacted text]

W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 15%.

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [20] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji leków* [28]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [29]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011—2013* [19] PKB per capita wyniosło w Polsce 41 985 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **125 955 PLN**.

⁷Wartości procentowe przedstawione w analizie wrażliwości odnieść należy do wartości współczynnika ICUR z analizy podstawowej, przedstawionych w rozdziale 9.1

Wyniki analizy progowej dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 36.
Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy progowej dla wszystkich wyników jednokierunkowej analizy wrażliwości dla oszacowania wyników analizy kosztów-użyteczności w przypadku porównania wnioskowanej technologii medycznej z komparatorem.

Uzasadnienie doboru parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości i wskazanie zakresów zmienności tych parametrów przedstawiono w rozdziale 10.

12. Ograniczenia i założenia

Ograniczeniem analizy jest brak przekrojowych badań pozwalających na ocenę zużycia zasobów. W związku z tym wykorzystano wyniki badania ankietowego oraz dane ze spotkania z ekspertami z Europy Środkowo – Wschodniej dostępne w analizie ekonomicznej firmy HealthQuest [12], oraz wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby niniejszej analizy [15].

W modelu przyjęto, że początkowy wiek chorej jest równy 41,2 lat, zgodnie z wiekiem pacjentek w badaniu *PEARL I*. Przyjęto wiek zgodny z badaniem, ze względu na brak danych dotyczących średniego wieku kobiet w Polsce w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z danymi z literatury [15], objawy mięśniaków znikają po menopauzie. W związku z tym, aby ocenić wpływ wnioskowanej technologii na zdrowie chorych i koszty przyjęto horyzont czasowy analizy do wystąpienia menopauzy.

W niniejszej analizie, w celu określenia użyteczności w stanach zdrowia rozważanych w modelu wykorzystano dane z różnych publikacji.

W badaniu *PEARL I* nie przedstawiono wystarczających danych umożliwiających oszacowanie użyteczności i ich późniejsze wykorzystanie w modelu. Stąd w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego (rozdział 15.4) odnaleziono publikację *Nagy 2014* [23] zawierającą użyteczności dla stanów zdrowia w zależności od nasilenia krwawienia. Użyteczności uzyskano na podstawie wyników badania *PEARL II*. Zgodnie z opisaną w publikacji metodyką wartości użyteczności zostały uzyskane poprzez zmapowanie wyników kwestionariusza UFS-QOL do wartości EQ-5D.

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

Użyteczności dla populacji generalnej pochodzą z publikacji *Golicki 2015* [10]. Zostały one wyznaczone w populacji polskich kobiet w rozbiciu na grupy wiekowe. Dane z publikacji zmodyfikowano tak, by odpowiadały przedziałom wiekowym występującym w modelu.

Oszacowanie polegało na uśrednieniu wartości z dwóch przedziałów wiekowych z badania *Golicki 2015*, które obejmowały przedział występujący w modelu.

W ramach przeglądu odnaleziono publikację *Sculpher 2004* [22], w której zawarto oszacowania użyteczności dla histerektomii: brzusznej, laparoskopowej oraz pochwowej. Nie odnaleziono analogicznego badania dla miomektomii, stąd przypisano takie same wartości jak dla histerektomii.

Zgodnie z danymi literaturowymi wystąpienie przedwczesnej niepłodności wiąże się z utratą użyteczności. W analizie dla kobiet w wieku 20-29 oraz 30-39 uwzględniono wartość wynoszącą 0,84 (wartość użyteczności dostępna w obydwu odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badaniach), będącą obniżką jakości życia związaną z przedwczesną niepłodnością. W przypadku kobiet w wieku 40-49 lat przyjęto wartość z badania *Trent 2011*, tj. 0,91 dla grupy rodziców (średni wiek w tej podgrupie odpowiadał uwzględnionemu przedziałowi wiekowemu). Jest to podejście konserwatywne, uwzględniono bowiem dla tej grupy najwyższą użyteczność dostępną w odnalezionych badaniach. Wartości użyteczności z populacji generalnej zostały odpowiednio przeliczone, tak aby wartości użyteczności u kobiet z niepłodnością stanowiły odpowiednio 0,84 lub 0,91 wartości użyteczności populacji generalnej (w zależności od przedziału wiekowego).

Każda z wartości indeksu użyteczności dla stanu zdrowia w fazie operacji została przemnożona (zgodnie z dostarczonym przez Zamawiającego modelem) przez wartość użyteczności z populacji generalnej, w zależności od wieku. Pozwoliło to zróżnicować jakość życia w stanie operacji w zależności od wieku chorej.

W ramieniu NPCH założono rozkłady między operacjami histerektomii i miomektomii na podstawie statystyk JGP, uwzględniając liczby przeprowadzanych operacji (wiąże się to z pewnym ograniczeniem, gdyż obecnie niewielki odsetek chorych stosuje lek Esmya®).

W ramieniu NPCH odsetki wykonywanych operacji (z uwzględnieniem typów poszczególnych operacji) przyjęte w analizie oszacowano przy pomocy przeskalowania odsetków wykonywanych operacji ze statystyk JGP i częstości wykonywania poszczególnych typów operacji, zaś w ramieniu UPA jeszcze dodatkowo uwzględniając odpowiedzi ekspertów w ankiecie dotyczące przeprowadzania mniej inwazyjnych operacji wśród chorych po terapii UPA.

Koszty podania, koszty terapii uzupełniającej oraz koszty leczenia działań niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Przyjęto założenie, że jedno opakowanie leku Esmya[®] (28 tabletek) wystarcza na miesiąc terapii.

W modelu przyjęto brak możliwości rezygnacji z operacji, ponieważ wnioskowanym wskazaniem jest leczenie przedoperacyjne.

Dla chorych po miomektomii w okresie do 3 miesięcy po operacji przyjęto brak możliwości ponownej operacji.

Przyjęto założenie, że prawdopodobieństwo przejścia w stan menopauzy do 24. roku życia jest zerowe.

W modelu efekty i koszty szacowano w miesięcznych cyklach. Miesięczne⁸ 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.

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.5. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie lek Esmya[®], tab. 5 mg; 28 tabl.; EAN 5909990958436, w związku z tym, że będzie to jedyna prezentacja w danej grupie limitowej. Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu UPA zamiast NPCH jest droższe, co wynika z różnic w kosztach leków ocenianych schematów postępowania

⁸ 1 miesiąc = 4,35 tygodni = 30,45 dni

terapeutycznego. Obecnie w omawianym wskazaniu nie ma refundowanego leczenia farmakologicznego.



Ponadto, finansowanie octanu uliprystalu jest nie tylko opłacalne z punktu widzenia płatnika publicznego, ale przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w przedoperacyjnym leczeniu ciężkich i umiarkowanych objawów mięśniaków macicy.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.1. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację *Nagy 2014* [16].

Celem badania *Nagy 2014* było przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności octanu uliprystalu w dawce 5 mg jako dodatkowej terapii do standardowej obserwacji przedoperacyjnej i leczenia standardowego mięśniaków macicy o średnim i wysokim stopniu nasilenia na Węgrzech.

Autorzy wykorzystali model Markowa w 10-letnim horyzoncie czasowym. Octan uliprystalu porównany został z obserwacją przedoperacyjną oraz z natychmiastową histerektomią. Model uwzględniał następujące wzajemnie wykluczające się stany określające obfitość krwawienia, stan po miomektomii i histerektomii, stan po menopauzie oraz śmierć. Dane wejściowe (prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami) zaczerpnięte zostały z dostępnych wyników badań klinicznych. Koszty i zużycie zasobów oceniono natomiast w porozumieniu z ekspertami klinicznymi.

Zastosowanie trzymiesięcznego leczenia octanem uliprystalu przed operacją mięśniaków skutkuje uzyskaniem dodatkowych 0,021 lat życia skorygowanych o jakość z kosztem

inkrementalnym wynoszącym 397 EURO. Współczynnik ICER w analizie wyniósł 19 200 EURO/QALY w przypadku zastosowania leczenia w okresie obserwacji przedoperacyjnej. Dla porównania trzymiesięcznego leczenia octanem uliprystalu z natychmiastową histerektomią współczynnik ten małał do 3 575 EURO/QALY. Wyniki analizy potwierdzają, że dodanie octanu uliprystalu do standardowej opieki medycznej przed operacją mięśniaków macicy jest uzasadnione w warunkach węgierskich.

Wyniki publikacji *Nagy 2014* trudno odnieść do niniejszej analizy z uwagi na rozbieżności w metodyce, tj. przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego, w odróżnieniu do horyzontu do menopauzy, a także dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych na poziomie 3,5%, zamiast 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Średni wiek chorych w analizie to 42 lata, czyli zbliżony do chorych z badania *PEARL I*, który przyjęto w niniejszej analizie.

W celu porównania wyników przyjęto na podstawie danych z NBP na dzień 14.06.2016 r., średni kurs 1 EURO = 4,4363⁹. Przy takim założeniu, koszt inkrementalny wynosi 1 761,21 PLN, a współczynnik ICER 85 176,96 PLN/QALY. Czyli przy podobnym koszcie inkrementalnym, współczynnik ICER jest znacznie wyższy od otrzymanego w ramach obecnie przeprowadzonej analizy współczynnika ICUR (7 762,16 PLN w perspektywie NFZ z uwzględnieniem RSS).

Dodatkowo, w analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu.

[Redacted text block]

⁹ <http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>
Tabela nr 113/A/NBP/2016 z dnia 2016-06-14

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w analizie podjęto próbę odszukania innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą, w których dokonano oceny opłacalności ocenianej technologii medycznej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, który opisano w poniższych rozdziałach.

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

Do analizy ekonomicznej zostały włączone badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** kobiety z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy;
- ⊕ **interwencja:** octan uliprystalu;
- ⊕ **komparatory:** naturalny przebieg choroby, definiowany jako brak leczenia przygotowującego do operacji;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
 - ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
 - ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
-

- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych zastosowano strategię wyszukiwania, przedstawioną poniżej w tabeli. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 38.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Ostatnie wyszukiwanie: 11.05.2016 r.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę *Cost-Effectiveness Registry* (CEAR). Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 39.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CEAR Registry wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Ostatnie wyszukiwanie: 11.05.2016 r.

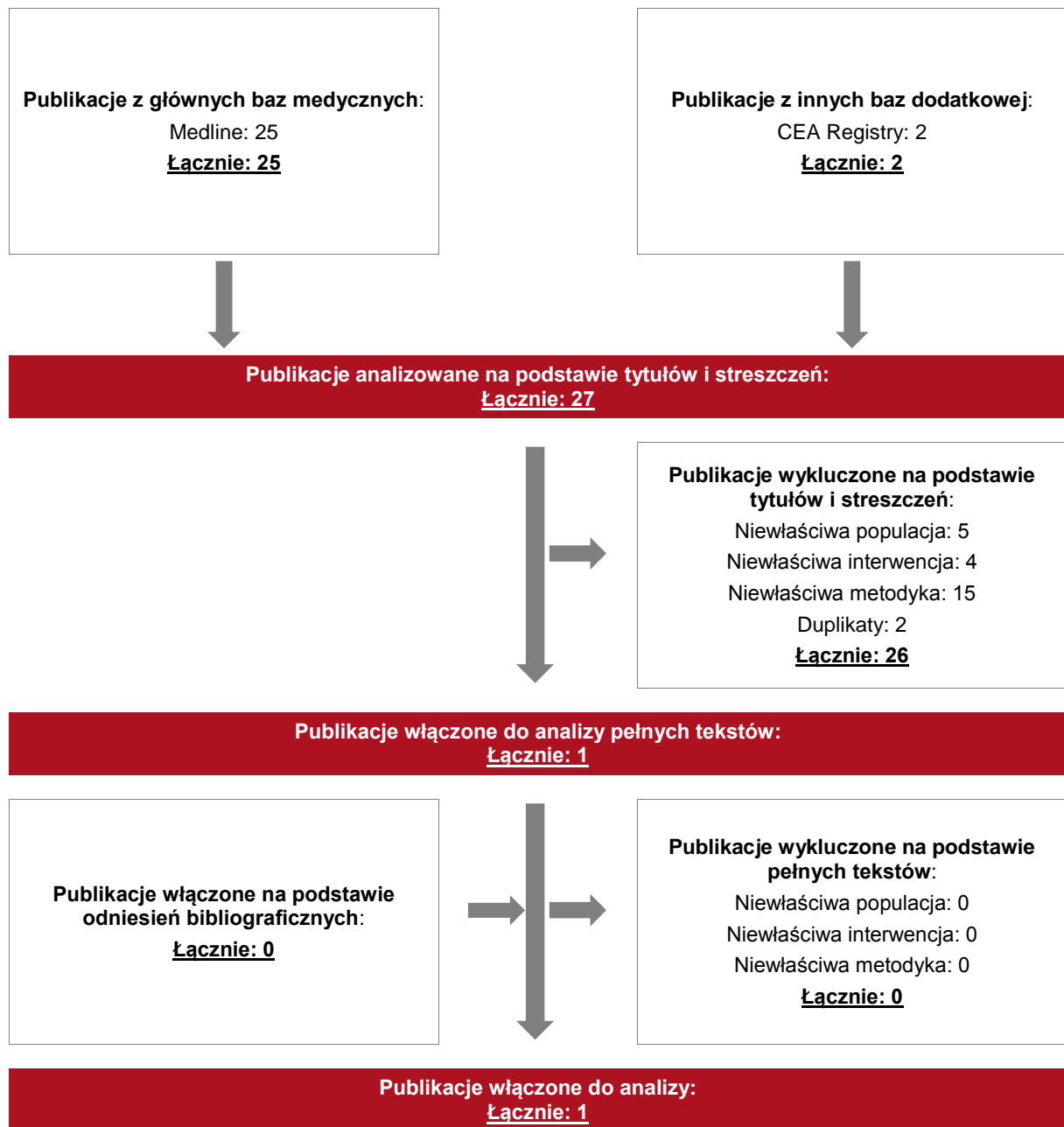
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania ocenianej interwencji.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 5.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (inne analizy ekonomiczne)



15.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy i ich metodyka

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej włączono 1 publikację prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania preparatu Esmya®, tj. Nagy 2014 [16].

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia populacji generalnej

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** populacja generalna w Polsce;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia w populacji generalnej.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przykładowo badania, w których dokonano oceny jakości życia wynikającej z konkretnej choroby,
 - ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.
-

15.2.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 40.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej

■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

Ostatnie wyszukiwanie: 11.05.2015 r.

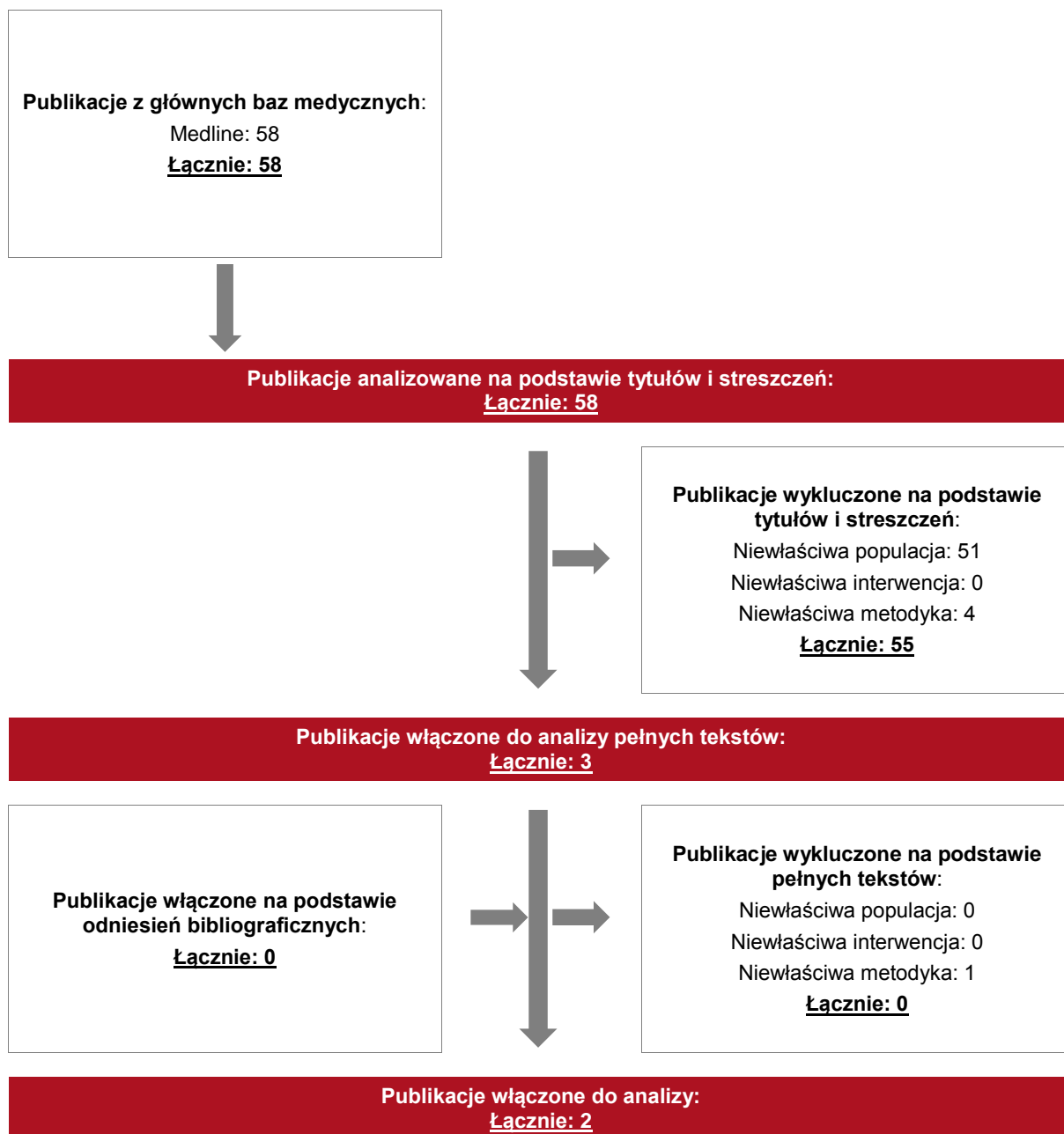
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości populacji generalnej.

15.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 6.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 58 publikacji w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- ⊗ *Golicki 2015* [10];
- ⊗ *Golicki 2010* [11].

15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W publikacji *Golicki 2010* przedstawiono jakość życia w populacji generalnej w Polsce. W badaniu uwzględniono próbę reprezentatywną ze względu na wiek i płeć, liczącą 317 osób, w tym 167 kobiet. Pomiaru dokonano w okresie od lutego do maja 2008 roku, za pomocą kwestionariusza EQ-5D zalecanego przez NICE [17].

Tabela 41.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych (*Golicki 2010*)

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia kobiet	Jakość życia mężczyzn	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2010</i>	EQ-5D	18-24	0,909	0,867	317 (167 kobiet i 150 mężczyzn)
		25-34	0,848	0,858	
		35-44	0,818	0,835	
		45-54	0,805	0,779	
		55-64	0,785	0,775	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia kobiet	Jakość życia mężczyzn	Liczebność próby w badaniu
		Ponad 65	0,716	0,668	

Badanie *Golicki 2015* jest pełnym badaniem jakości życia EQ-5D opartym na badaniu pilotażowym *Golicki 2010*. Celem badania było uzyskanie szacunkowych wartości jakości życia populacji polskiej na podstawie trzypoziomowego formularza EQ-5D (EQ-5D-3L). Badanie zostało przeprowadzone na dużej i reprezentatywnej próbie z zastosowaniem losowania warstwowego.

Badana populacja składała się z 3 941 respondentów w wieku 18-87 lat. Próba była reprezentatywna pod względem wieku, płci, regionu (województwa), wykształcenia, oraz statusu społecznego. Średnia wartość jakości życia zmniejszała się wraz z wiekiem od 0,968 w grupie wiekowej 18-24 lata do 0,73 w grupie powyżej 74 lat. Średnia wartość dla całej populacji wyniosła 0,893. Najczęściej zgłaszanym problemem dotyczącymi jakości życia był ból/dyskomfort, oraz niepokój/depresja. Szacunki wartości jakości życia dla populacji Polski w zależności od wieku (dla 7 grup wiekowych) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych (*Golicki 2015*)

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia EQ-5D-3L ogółem	Jakość życia EQ-5D-3L kobiet	Jakość życia EQ-5D-3L mężczyzn	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015</i>	EQ-5D	18-24	0,968	0,960	0,975	3 941 (2 095 kobiet i 1 846 mężczyzn)
		25-34	0,962	0,958	0,966	
		35-44	0,943	0,942	0,946	
		45-54	0,903	0,891	0,916	
		55-64	0,861	0,870	0,852	
		65-74	0,815	0,802	0,831	
		74+	0,730	0,712	0,767	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia EQ-5D-3L ogółem	Jakość życia EQ-5D-3L kobiet	Jakość życia EQ-5D-3L mężczyzn	Liczebność próby w badaniu
		Ogółem	0,893	0,883	0,905	

15.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia kobiet z problemem niepłodności

15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** kobiety niepłodne;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia kobiet z problemem niepłodności.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia wskazanej populacji

■	■	■
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]
■	[REDACTED]	[REDACTED]

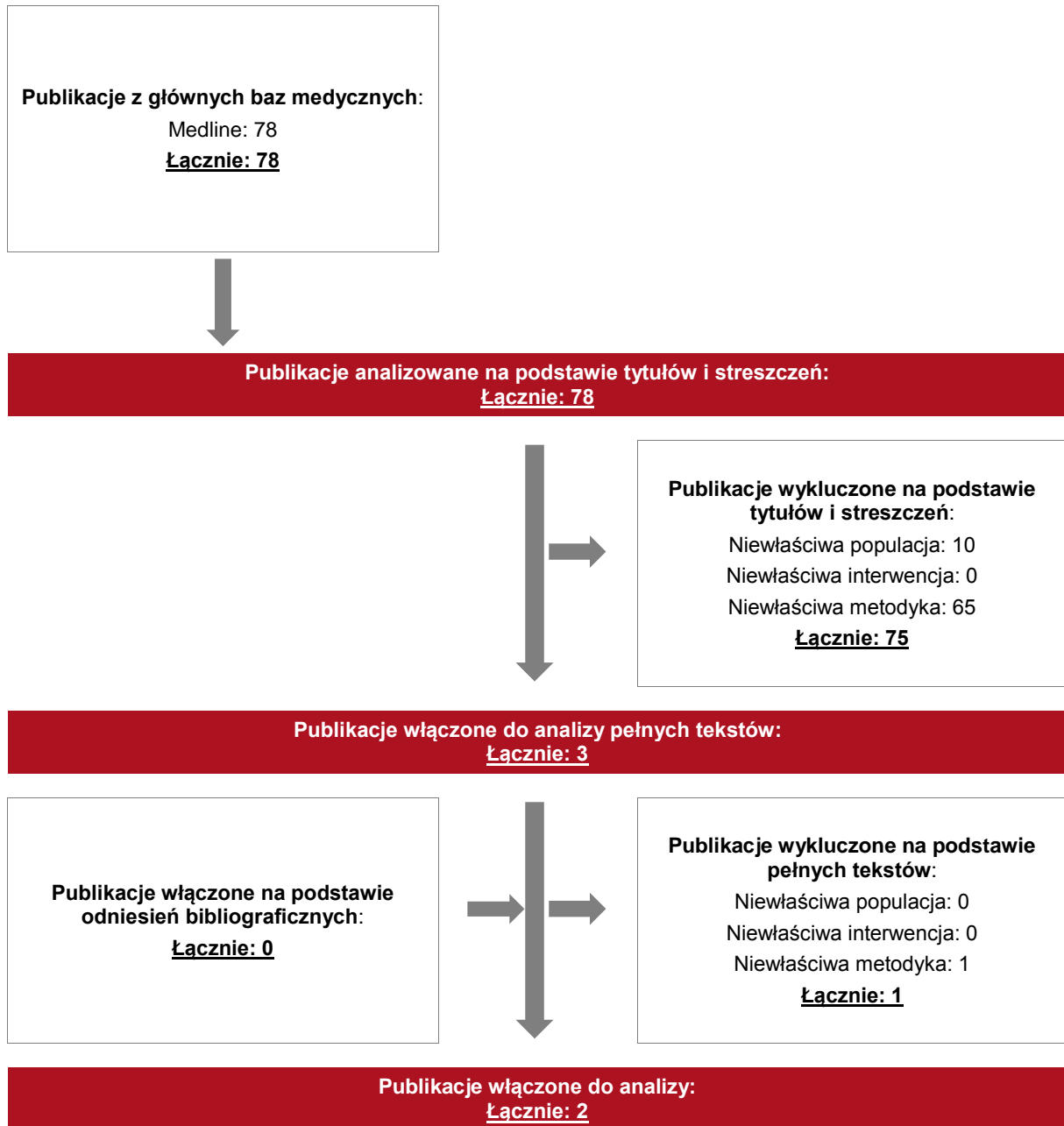
Ostatnie wyszukiwanie: 11.05.2016 r.

15.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 7.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



15.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 78 publikacji w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikację do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- ⊗ *Smith 2008* [24];
- ⊗ *Trent 2011* [26].

15.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Celem badania *Smith 2008* było określenie użyteczności stanów zdrowia związanych z wystąpieniem zapalenia jajowodów i objawów towarzyszących. Do analizy włączono 56 kobiet z wcześniejszymi objawami zapalenia jajowodów oraz 150 kobiet bezobjawowych. Szacunkowe wartości użyteczności uzyskane zostały metodami TTO (ang. *time trade-off*) VAS (ang. *visual analogue scale*). W obu grupach kobiet zgłoszonych zostało odpowiednio 8 i 2 przypadki niepłodności, będącą jednym ze stanów zdrowia, dla których szacowano wartość jakości życia. W grupie kobiet niepłodnych z wcześniejszymi objawami średnia wartość VAS wyniosła 0,53 (z odchyleniem standardowym 0,29), natomiast średnia wartość TTO 0,76 (odchylenie standardowe 0,76). W grupie kobiet bezobjawowych wartości te wyniosły odpowiednio 0,66 (z odchyleniem standardowym 0,24) i 0,84 (odchylenie standardowe 0,29).

Autorzy publikacji *Trent 2011* skupili się na odbiorze jakości życia w zapaleniu jajowodów wśród nastolatek oraz wśród rodziców. Do badania włączono dziewczęta w wieku 12-19 lat, natomiast kryterium włączenia dla rodziców obejmowało opiekę nad nastoletnią córką w wieku 12 lat lub powyżej. W badaniu uczestniczyły 134 dziewczęta i 121 rodziców. Każdy badany został poproszony o ocenę 5 scenariuszy i objawów związanych z zapaleniem jajowodów, wśród których znalazła się niepłodność spowodowana wspomnianym problemem

zdrowotnym. Po przeczytaniu kolejnych scenariuszy i opisu objawów badani uzupełniali formularze VAS i TTO odnoszące się do wartości jakości życia w konkretnym scenariuszu. Ocena średniej wartości jakości życia w niepłodności okazała się być niższa w grupie nastolatek w porównaniu z grupą rodziców. W pierwszej grupie średnie wyniki TTO i VAS wyniosły odpowiednio 0,84 i 58,74. W grupie rodziców średnie wyniki wyniosły 0,91 dla skali TTO i 68,41 dla skali VAS. Ogółem wynik oceny wartości życia okazał się być niższy w grupie dorastających dziewcząt.

15.4. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia dla poszczególnych typów operacji oraz nasilenia krwawienia bądź wielkości mięśniaka

15.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

Do analizy ekonomicznej włączano badania spełniające poniżej zdefiniowane kryteria, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** kobiety z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

15.4.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 44.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia wskazanej populacji

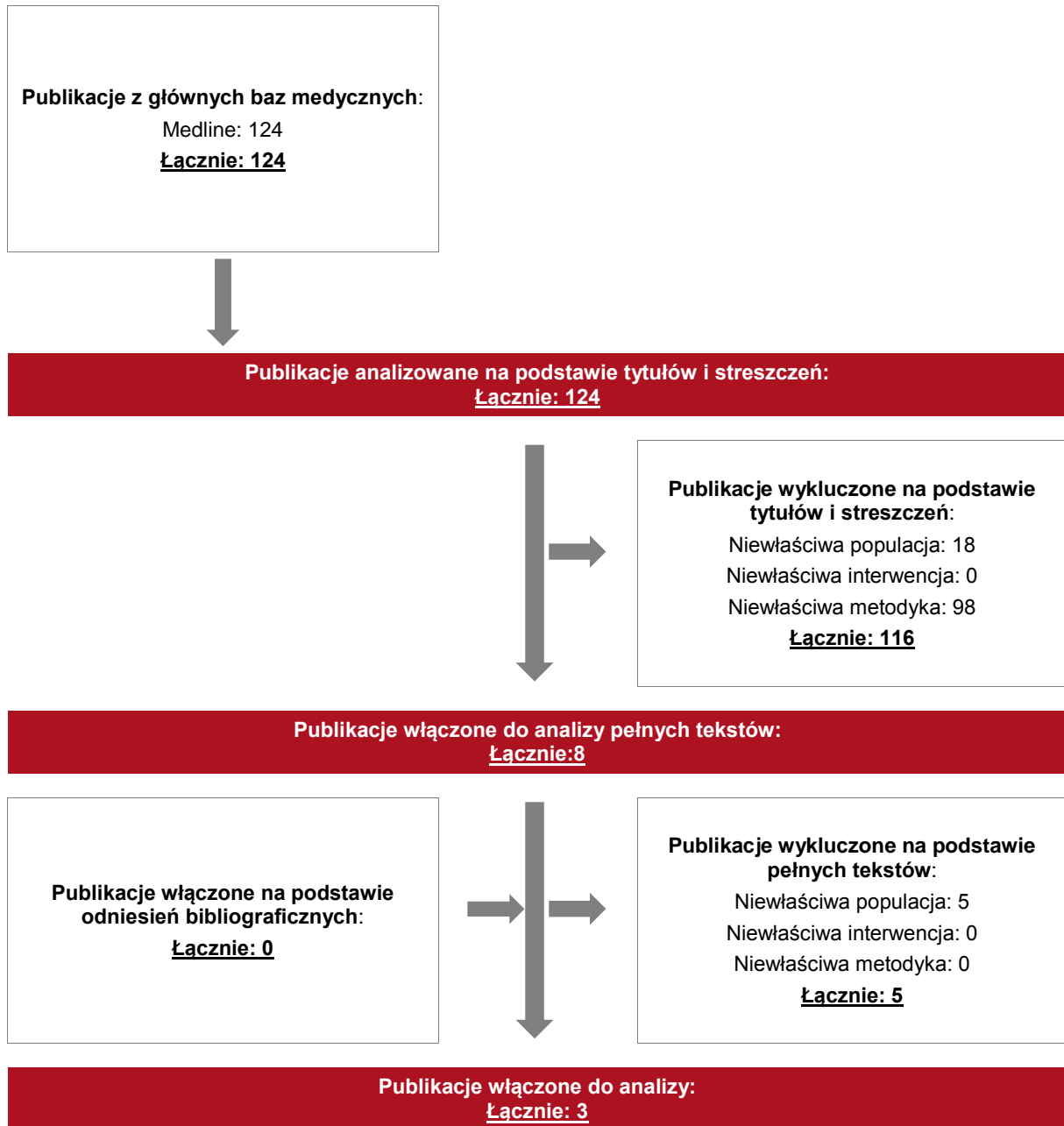
Ostatnie wyszukiwanie: 11.05. 2016 r.

15.4.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia.

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie, przedstawionym poniżej.

Rysunek 8.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



15.4.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

- ⊕ Nagy 2014 [16];
- ⊕ Sculpher 2014 [22];
- ⊕ Tsoi 2015 [27].

15.4.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Celem badania Nagy 2014 [16] była ocena opłacalności stosowania octanu uliprystalu jako terapii dodanej do standardowego leczenia i obserwacji przedoperacyjnej na Węgrzech. Pełny opis metodyki przedstawiono w rozdziale dotyczącym przeglądu innych analiz ekonomicznych przeprowadzonych w Polsce lub zagranicą. W publikacji przedstawiono wartości jakości życia związane z wyszczególnionymi w analizie stanami zdrowia. Autorzy pozyskali wartości EQ-5D dla wyszczególnionych stanów zdrowia na podstawie przeglądu literatury oraz stosując odpowiednie funkcje mapujące dla skali EQ-5D. W poniższej tabeli przedstawiono wartości jakości życia w stanach uwzględnionych w modelu.

Tabela 45. Wartości QoL dla stanów wyszczególnionych w badaniu Nagy 2014

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczebność próby w badaniu
Nagy 2014	EQ-5D	Łagodne lub umiarkowane nadmierne krwawienie	0,83	b/d
		Silnie nadmierne krwawienie	0,72	
		Stałe silnie nadmierne krwawienie	0,72	
		Miomektomia	0,65	

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia / zmiana jakości życia	Liczebność próby w badaniu
		Łagodne lub umiarkowane nadmierne krwawienie po miomektomii	0,83	
		Silnie nadmierne krwawienie po miomektomii	0,72	
		Stale silnie nadmierne krwawienie po miomektomii	0,72	
		Histerektomia	0,65	
		Stan po histerektomii	0,78	
		Stan pomenopauzalny	0,96	

W badaniu *Sculpher 2014* [22] autorzy ocenili efektywność kosztową histerektomii wykonywanej metodą laparoskopową w porównaniu z metodą standardową (w podziale na histerektomię transwaginalną i brzuszna). Analizę wykonano w oparciu o dane zebrane po przeprowadzeniu 324 laparoskopowych histerektomii transwaginalnych, 163 histerektomiach transwaginalnych wykonanych metodą standardową oraz 163 i 573 histerektomiach brzusznych wykonanych odpowiednio metodą laparoskopową i standardową. W poniższej tabeli zebrano dane o raportowanych wartościach jakości życia.

Tabela 46.
Wartości QoL raportowane w badaniu *Sculpher 2014*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Pomiar	Histerektomia laparoskopowa drogą transwaginalną	Histerektomia standardowa drogą transwaginalną	Histerektomia laparoskopowa drogą brzuszną	Histerektomia standardowa drogą brzuszną
<i>Sculpher 2004</i>	EQ-5D	Baseline	0,746	0,758	0,716	0,690
		6 tygodni po zabiegu	0,875	0,852	0,832	0,833
		4 miesiące o zabiegu	0,911	0,918	0,886	0,866
		1 rok po zabiegu	0,920	0,917	0,897	0,892
		Roczna QoL dostosowana do wartości baseline	0,899	0,897	0,870	0,862

Celem badania *Tsoi 2015* [27] była ocena kosztowa stosowania octanu uliprystalu w porównaniu z octanem leuprolidu. Autorzy wykonali model probabilistyczny oparty na drzewie decyzyjnym oraz wyszczególnili stany, dla których przyjęto odpowiednie wartości jakości życia wyrażone w skali EQ-5D. Ocenę oparto na badaniu przeprowadzonym na 909 kobietach w wieku przedmenopauzalnym. Badane zostały poproszone o ocenę zwalidowanych klinicznie opisów powikłań związanych z nasileniem objawów mięśniaków macicy. W poniższej tabeli przedstawiono wartości EQ-5D raportowane w badaniu dla wyszczególnionych stanów zdrowia.

Tabela 47.
Wartości QoL raportowane w badaniu *Tsoi 2015*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia / zmiana jakość życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Tsoi 2015</i>	EQ-5D	Krwawienie kontrolowane	0,73	909
		Krwawienie niekontrolowane	0,55	

15.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Esmya® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [18]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją octanu uliprystalu może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Esmya® do jednej z już istniejących grup limitowych gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

15.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 48.

Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*

Nr	Zadanie	Tak/Nie/dotyczy
1	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział

Nr	Zadanie	Tak/Nie/Inne dotyczące
		9.
2	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TA K, rozdział 10.
3	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3 1	w populacji wskazanej we wniosku	TA K, rozdział 15.1
3 2	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TA K, rozdział 9.2
5	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5 1	dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TA K, rozdział 9.1
5 2	dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TA K, rozdział 11.
7	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/dotyczy
	opcjonalną)	
7 . 1 .	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8 .	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8 . 1 .	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	n/d
8 . 2 .	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8 . 3 .	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.	n/d
9 .	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TA K, roz dzi ał 8.4 .
1 0 .	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TA K, roz dzi ał 12.
1 1 .	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
1 1 . 1 .	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TA K
1 1 . 2 .	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TA K
1 2 .	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TA K, roz

Nr	Zadanie	Tak/Nie/dotyczy
		dział 15.2, 15.3, 15.4
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
131.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
132.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
133.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
141.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
142.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	[REDAKOWANE]	T

Nr	Zadanie	Tak/Nie/dotyczy
.	[REDACTED]	
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

16. Spis tabel

Tabela 1. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	20
Tabela 2. Dawkowanie leków uwzględnione w analizie	21
Tabela 3. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	22
Tabela 4. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	22
Tabela 5. Odsetek chorych stosujących dane świadczenie przed i po operacji oraz częstość świadczeń na miesiąc	22
Tabela 6. Wycena kosztu porady ginekologicznej z i bez USG.....	23
Tabela 7. Wycena kosztu związanego z transfuzją krwi	24
Tabela 8. Koszt monitorowania uwzględniony w analizie.....	24
Tabela 9. Wycena kosztu operacji miomektomii i histerektomii.....	25
Tabela 10. Rozkład operacji (miomektomii i histerektomii) zamieszczony w analizie ekonomicznej firmy HealthQuest	25
Tabela 11. Rozkład operacji (miomektomii i histerektomii) w ramieniu NPCH	26
Tabela 12. Zmiany typów operacji po terapii UPA, odsetki otrzymane w ramach przeprowadzonej ankiety klinicznej.....	26
Tabela 13. Rozkład operacji (miomektomii i histerektomii) w ramieniu UPA	27
Tabela 14. Odsetki występowania powikłań po operacji (w zależności od rodzaju przeprowadzonej operacji).....	27
Tabela 15. Wycena powikłań operacji	28
Tabela 16. Zmiana oceny jakości życia względem wartości początkowych (kwestionariusz oceny dyskomfortu związanego z obecnością mięśniaków macicy)	33

Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia w modelu - założenia	35
Tabela 18. Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji kobiet z publikacji <i>Golicki 2015</i> oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu	36
Tabela 19. Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji generalnej z publikacji <i>Golicki 2015</i> oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu – wariant alternatywny 1, uwzględniony w analizie wrażliwości.....	37
Tabela 20. Zestawienie użyteczności dla polskiej populacji generalnej z publikacji <i>Golicki 2010</i> oraz wartości zmodyfikowane na potrzeby modelu – wariant alternatywny 2, uwzględniony w analizie wrażliwości.....	38
Tabela 21. Redukcja użyteczności stanu zdrowia spowodowana wystąpieniem niepłodności na podstawie badań <i>Smith 2008</i> i <i>Trent 2011</i>	40
Tabela 22. Publikacje zawierające wartości użyteczności dla niepłodności odnalezione w toku przeglądu systematycznego.....	40
Tabela 23. Rozkład prawdopodobieństw operacji w wariancie podstawowym i alternatywnym	42
Tabela 24. Oszacowane prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia na podstawie danych z badania <i>PEARL I</i> w okresie pierwszych 3 miesięcy	44
Tabela 25. Ryzyko reoperacji	44
Tabela 26. Ryzyko zgonu w okresie operacyjnym w zależności od typu zabiegu z publikacji <i>Zowall 2008</i>	47
Tabela 27. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	48
Tabela 28. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu	50
Tabela 29. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym	52













Tabela 30. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	55
Tabela 31. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	59
	
	
	63
	
	
	66
	
	
	69
	
	
	72
Tabela 36. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej.....	76
Tabela 37. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem (analiza ICUR)	77
Tabela 38. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	87
Tabela 39. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie CEAR Registry wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	87
Tabela 40. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej.....	91


Tabela 41. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych (<i>Golicki 2010</i>)	93
Tabela 42. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych (<i>Golicki 2015</i>)	94
Tabela 43. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia wskazanej populacji.....	96
Tabela 44. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia wskazanej populacji.....	100
Tabela 45. Wartości QoL dla stanów wyszczególnionych w badaniu <i>Nagy 2014</i>	102
Tabela 46. Wartości QoL raportowane w badaniu <i>Sculpher 2014</i>	103
Tabela 47. Wartości QoL raportowane w badaniu <i>Tsoi 2015</i>	104
Tabela 48. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	105

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	30
Rysunek 2. Krzywa prezentująca dane z publikacji <i>Dratva 2009</i>	46
Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera prezentująca dane z publikacji <i>Dratva 2009</i> oraz dopasowanie krzywej metodą OLS w przedziale wiekowym 50-53,4.....	46
Rysunek 4. Krzywa przeżycia dla wystąpienia menopauzy uwzględniona w analizie (wyznaczona metodą KM)	47
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (inne analizy ekonomiczne)	89
Rysunek 6. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych).....	92
Rysunek 7. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych).....	97
Rysunek 8. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych).....	101

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Analiza weryfikacyjna, Nr AOTM-OT-4350-41/2014
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/237/AWA/237_AWA_OT_4350_41_Esmya_miesniaki_2014.12.18.pdf (data dostępu: 12.05.2016 r.)
 3. Brummer T. H. I., Jalkanen J., Fraser J. i in., *FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors*; Human Reproduction, Vol.26, No.7 pp. 1741–1751, 2011
 4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Esmya® zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Assessment report Esmya®, 2011, 1-106
 6. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 7. Donnez J., Tatarchuk T., Bouchard P. i in., *Ulipristal Acete versus Placebo for Fibroid Treatment before Surgery*; The New England Journal of Medicine 2012; 409-420
 8. Dratva J., Gomez Real F., Schindler Ch. i in., *Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies*; Menopause, Vol. 16, No. 2, 2009
 9. Fleurence R., Hollenbeak C., *Rates and Probabilities in Economic Modelling*, Pharmacoeconomics 2007; 25(1): 3-6
 10. Golicki D., Niewada M., *General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland*; Pol Arch Med Wewn. 2015
 11. Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., *Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study*; Pol Arch Med Wewn. 2010; 120 (7-8): 276-281
 12. HealthQuest, *Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy – analiza ekonomiczna*; 2014; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/237/AW/237_AW_3_OT_4350_41_Esmya_miesniaki_2014.12.18.pdf
-

13. HealthQuest, *Octan uliprystalu (Esmya®) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy – analiza wpływu na budżet*; 2014; http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/237/AW/237_AW_4_OT_4350_41_Esmya_miesniaki_2014.12.18.pdf
14. Informator o umowach NFZ na 2016 rok
15.  *Esmya® (octan uliprystalu) w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym w cyklu leczenia trwającym do trzech miesięcy – analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna*
16. Nagy B., Timar G., Józwiak-Hagymasy J. i in., *The cost-effectiveness of ulipristal acetate tablets in treating patients with moderate to sever symptoms of utarine fibroids*; Eur J Obstet Gynecol 2014
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
18. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r.
19. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2015 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2011–2013
20. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. *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*, <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=767&ma=019625>
21. Scheurig-Muenkler C., Koesters C., Powerski M. i in., *Clinical Long-term Outcome after Uterine Artery Embolization: Sustained Symptom Control and Improvement of Quality of Life*; JVIR 2013; 24:765-771

-
22. Sculpher M., Manca A., Abbott J. i in., *Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial*, BMJ 2004
 23. Simone F., Racca A., Tafi E. i in., *Ulipristal Acetate Before High Complexity Hysteroscopic Myomectomy: A Retrospective Comparative Study*, JMIG 2016; 23, 390-395
 24. Smith K. J., Tsevat J., Ness R. B. i in., *Quality of Life Utilities for Pelvic Inflammatory Disease Health States; Sexually Transmitted Diseases*, March 2008, Vol. 35, No. 3, p.307–311
 25. Statystyki JGP, <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/> (data dostępu: 12.05.2016 r.)
 26. Trent M., Lehmann H. P., Qian Q. i in., *Adolescent and parental utilities for the health states associated with pelvic inflammatory disease*; Sex Transm Infect 2011; 87:583-587
 27. Tsoi B., Blackhouse G., Ferrazzi S. i in., *Incorporating ulipristal acetate in the care of symptomatic uterine fibroids: a Canadian cost-utility analysis of pharmacotherapy management*, ClinicoEconomics and Outcomes Research 2015
 28. 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 z poz. zm.)
 29. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 30. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 31. Zarządzenie Nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 32. Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
-

-
33. Zowall H., Cairns J., Brewer C. i in., *Cost-effectiveness of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for treatment of uterine fibroids*; BJOG 2008; 115(5):653-662
-