



IGNORANTIA NOCET

Minirin Melt[®] (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego,
izolowanego moczenia nocnego u dzieci
– po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania
wspomagającego i motywującego

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:

Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Warszawa, 14 kwietnia 2017 r.

Osoby do kontaktu:



MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-516
ul. Tadeusza Rejtana 17

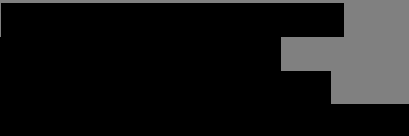
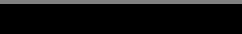
zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego


KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

W dniu 14 kwietnia 2017 r. analiza ekonomiczna została zaktualizowana w związku z uwagami zawartymi w Piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji OT.4350.7.2017.TI.2. Pierwotnie analiza została zakończona 17 lutego 2017 r.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	7
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	11
2. Strategia analityczna.....	12
3. Perspektywa	13
4. Horyzont czasowy	13
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	14
5.1. Skuteczność kliniczna	14
5.2. Profil bezpieczeństwa	15
6. Technika analityczna.....	15
7. Modelowanie.....	16
7.1. Struktura modelu.....	16
8. Analiza kosztów.....	18
8.1. Koszt leków.....	18
8.1.1. Dawkowanie leków.....	18
8.1.2. Ceny leków	18
8.2. Inne kategorie kosztowe.....	21
9. Założenia i dane wejściowe	21
10. Wyniki analizy.....	22
10.1. Analiza minimalizacji kosztów	22

10.2. Oszacowanie cen progowych.....	23
10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji	27
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	30
11.1. Analiza wartości skrajnych	30
12. Walidacja modelu	35
12.1. Walidacja wewnętrzna.....	35
12.2. Walidacja konwergencji.....	37
12.3. Walidacja zewnętrzna	37
13. Ograniczenia i założenia	37
14. Podsumowanie i wnioski końcowe	37
15. Dyskusja	38
16. Załączniki.....	39
16.1. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	39
16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	39
16.1.2. Strategia wyszukiwania	40
16.1.3. Selekcja badań.....	41
16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	43
16.2. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu ...	44
16.3. Uzasadnienie braku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.....	46

16.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	46
17. Spis tabel	49
18. Spis rysunków	51
19. Bibliografia	52

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMA	ang. <i>cost minimization analysis</i> – analiza minimalizacji kosztów
DDD	dobowa dawka leku
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PIMN	pierwotne izolowane moczenie nocne
■	■

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. Analiza dotyczy 3 prezentacji leku: Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 mcg; Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 mcg oraz Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 mcg.

METODYKA

Formalnie analizę opłacalności przeprowadzono jako porównanie desmopresyny stosowanej po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego (terapia behawioralna) z desmopresyną stosowaną po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego.

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie na niezmienionych w stosunku do obecnych zasadach, z wyjątkiem długości okresu poprzedzającej terapii wspomagającej i motywującej.

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*). Konstruując model przyjęto, że skuteczność desmopresyny nie zależy od długości okresu wcześniejszego stosowania terapii behawioralnej. Nie ma podstaw do twierdzenia, że istnieje wpływ długość trwania postępowania wspomagającego i motywującego na skuteczność desmopresyny, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że w badaniach klinicznych dla desmopresyny nie definiowano kryterium włączenia dotyczącego konkretnej długości trwania tego postępowania.

W związku z powyższym w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA). Należy jednak zauważyć, że w przypadku wnioskowanej ścieżki terapeutycznej skuteczne leczenie aktywne zostaje podane choremu wcześniej niż to jest możliwe przy obecnych zasadach refundacyjnych. Tym samym należy oczekiwać szybszej poprawy stanu zdrowotnego chorych oraz wzrostu ich zadowolenia ze świadczonej opieki medycznej. Szybkie rozpoczęcie skutecznej terapii jest szczególnie ważne w

przypadku dolegliwości wstydlivej i powodujacej powazne problemy emocjonalne, do jakich nalezy pierwotne, izolowane moczenie nocne (PIMN). Uwzgledniajac powyzsze, podejscie do wyboru techniki analitycznej mozna uznac za konserwatywne i racjonalne z analitycznego punktu widzenia. Dodatkowo zgodnie z wytycznymi AOTMiT w opracowaniu wykonano analize kosztow i konsekwencji zdrowotnych.

W modelu uwzgledniono jedna kategorie kosztowa: koszt leku Minirin Melt®. Standardowy okres trwania terapii aktywnej desmopresyna określono w oparciu o *Charakterystyke produktu leczniczego Minirin Melt®* (ChPL). Wynosi on 3 miesiace.

Za miare korzysci zdrowotnych w modelu przyjeta: redukcje sredniej liczby „mokrych” nocy oraz odpowiedz calkowita na leczenie. Obliczenia oparto na wynikach badan *Ferrara 2008* (analiza podstawowa) oraz *Skoog 1997* (analiza wzraliwosci), ktore odnaleziono w ramach przegladu systematycznego (rodzial 16.2.).


Analize przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiazanego do finansowania swiadczek ze srodkow publicznych (platnik publiczny) oraz z perspektywy wspolnej platnika publicznego i swiadzeniobiorcy (pacjent) w 12 miesiecznym horyzoncie czasowym.

W ramach analize przeprowadzono analize wzraliwosci w zakresie parametrów związanych z najwiekszym bledem oszacowania lub najwieksza niepewnoscia.

WYNIKI

Wyniki analize minimalizacji kosztow

Decyzja refundacyjna związana ze zmianą dlugosci okresu postepowania wspomagajacego i motywujacego z 3 miesiaczy na 1 miesiac przed rozpoczeciem stosowania leku Minirin Melt® (desmopresyna) nie wygeneruje dodatkowych kosztow terapii w zadnej z rozwazanych perspektyw.



Wyniki analizy minimalizacji kosztów [REDACTED]

Decyzja refundacyjna związana ze zmianą długości okresu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt[®] (desmopresyna) nie wygeneruje dodatkowych kosztów terapii w żadnej z rozważanych perspektyw.

[REDACTED]

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że zmienność parametrów nie ma żadnego wpływu na wyniki inkrementalne analizy.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W niniejszym opracowaniu określono opłacalność zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt[®] (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczzenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Decyzja refundacyjna umożliwi przyspieszenie momentu rozpoczęcia skutecznej terapii desmopresyną. W analizie wykazano, że decyzja ta nie będzie wiązała się z dodatkowymi kosztami terapii w żadnej z rozpatrywanych perspektyw analizy. W związku z powyższym wnioskowaną zmianę brzmienia wskazania dla desmopresyny określono jako opłacalną.

Występowanie, a zwłaszcza utrzymywanie się moczzenia nocnego, ma ogromne znaczenie dla przebiegu rozwoju psychofizycznego i społecznego dziecka. Minirin Melt[®] jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej i bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. W konsekwencji podjęcia decyzji o zmianie czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej chorzy uzyskają szybszy niż obecnie dostęp do terapii. Minimalny czas oczekiwania na terapię desmopresyną zostanie skrócony z 3 do 1 miesiąca. Tym samym należy oczekiwać

poprawy stanu zdrowotnego chorych oraz wzrostu ich zadowolenia ze świadczonej opieki medycznej.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne jest określenie opłacalności zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed rozpoczęciem terapii lekiem Minirin Melt® (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu. Analiza dotyczy 3 prezentacji leku: Minirin Melt, liofilizat doustny, 60 mcg; Minirin Melt, liofilizat doustny, 120 mcg oraz Minirin Melt, liofilizat doustny, 240 mcg.

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

Populacja:

- ⊗ dzieci powyżej 6. roku życia z pierwotnym, izolowanym moczeniem nocnym z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Interwencja:

- ⊗ Desmopresyna stosowana po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego.

Komparator:

- ⊗ Postępowanie wspomagające i motywujące trwające 1 miesiąc, następnie kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny.

Wyniki:

- ⊗ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊗ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - redukcji średniej liczby mokrych nocy;
 - odpowiedzi całkowitej na leczenie.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa leczenia desmopresyną w porównaniu z postępowaniem wspomagającym i motywującym (w badaniach PLC) (rozdział 16.2.).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* [6].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono porównanie desmopresyny stosowanej 1 miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego z desmopresyną stosowaną po 3 miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego w rozważanej populacji chorych. Funkcjonalność modelu sprowadza się do kalkulacji kosztów porównywanych interwencji oraz oszacowania wygenerowanych przez te terapie wyników zdrowotnych.

Konstruując model przyjęto, że skuteczność desmopresyny nie zależy od długości okresu wcześniejszego stosowania terapii behawioralnej. Prawdopodobnie długość trwania postępowania wspomagającego i motywującego nie ma wpływu na skuteczność desmopresyny. Nie ma podstaw do twierdzenia, że takowy wpływ istnieje, zwłaszcza biorąc pod uwagę, że w badaniach klinicznych dla desmopresyny nie definiowano kryterium włączenia dotyczącego konkretnej długości trwania tego postępowania. Odnaleziona w badaniach klinicznych (rozdział 16.2.) skuteczność dla desmopresyny jest więc identyczna w obu porównywanych schematach leczenia. Inny jest jednak moment wystąpienia korzyści klinicznej dla chorego z zastosowania terapii (zgodny z momentem rozpoczęcia terapii aktywnej). Analogiczne założenie przyjęto dla terapii behawioralnej, jej skuteczność jest stała w czasie i odpowiada skuteczności odnalezionej w badaniach klinicznych. Dla obu porównywanych interwencji wynik zdrowotny naliczano w następujący sposób: w okresie przed rozpoczęciem terapii aktywnej wynik zdrowotny generowany jest skutecznością terapii behawioralnej, w okresie aktywnej terapii skutecznością desmopresyny oraz w okresie po zakończeniu terapii aktywnej znów skutecznością terapii behawioralnej. Standardowy okres trwania terapii aktywnej desmopresyną określono w oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Minirin Melt® [2]. Wynosi on 3 miesiące.

W modelu uwzględniono jedną kategorię kosztową: koszt leku Minirin Melt®.

Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: redukcję średniej liczby „mokrych” nocy oraz odpowiedź całkowitą na leczenie. Obliczenia oparto na wynikach badań *Ferrara 2008*

[4] (analiza podstawowa) oraz *Skoog 1997* [13] (analiza wrażliwości), które odnaleziono w ramach przeglądu systematycznego (rodział 16.2.).

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model 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 minimalnym wymagań*¹, 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 [16])
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 12 miesięczny horyzont czasowy.

Zgodnie w *Wytycznymi 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 oparciu o Charakterystykę produktu leczniczego Minirin Melt® określono, że przeciętny czas leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy [2]. Istnieje możliwość wznowienia terapii, jednak prawdopodobieństwo to (w świetle założeń przyjmowanych w analizie – rozdział 2.) nie będzie różniło porównywanych

¹ 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

ścieżek leczenia. Ponadto zgodnie z przyjmowanymi założeniami po zakończeniu terapii aktywnej w obu porównywanych ramionach terapii wynik zdrowotny dla chorego nie będzie różniący. W analizie wystarczy zatem porównać ze sobą obie ścieżki leczenia, przy uwzględnieniu jednego aktywnego cyklu terapii desmopresyną. W związku z powyższym, w analizie uwzględniono 12 miesięczny horyzont czasowy.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

W analizie porównano desmopresynę stosowaną po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego (terapii behawioralna) z desmopresyną stosowaną po 3 – miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego. Przyjęto założenie, że skuteczność desmopresyny i leczenia behawioralnego w obu porównywanych schematach leczenia jest taka sama. W związku z powyższym na potrzeby niniejszej analizy określono skuteczność leczenia desmopresyną oraz skuteczność leczenia behawioralnego (w badaniach klinicznych placebo).

Wykonano przegląd systematyczny, w którym odnaleziono i włączono do dalszej analizy 2 badania kliniczne, w których porównano desmopresynę z placebo w rozważanym problemie zdrowotnym (rozdział 16.2.). W porównaniu bezpośrednim desmopresyny z placebo skuteczność terapii była oceniana dla następujących pierwszorzędowych punktów końcowych.

- ⊗ badanie *Ferrara 2008* [4]:
 - redukcja liczby „mokrych nocy” w tygodniu;
 - całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie;
 - odsetek nawrotów po początkowej odpowiedzi;
- ⊗ badanie *Skoog 1997* [13]:
 - redukcja liczby „mokrych nocy” w okresie 2 tygodni,

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatorów wykorzystano punkty końcowe:

- ⊗ redukcja liczby „mokrych nocy” w tygodniu (analiza podstawowa);
- ⊗ całkowita i częściowa odpowiedź na leczenie (analiza wrażliwości).

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki w zakresie punktów końcowych uwzględnione w analizie.

Tabela 1.
Wyniki zdrowotne raportowane w Skoog 1997 uwzględnione w analizie

	Terapia behawioralna (PLC)		desmopresyna	
	Średnia	se	średnia	se
redukcja średniej liczby "mokrych nocy"***	1	0,6	3	0,7
odpowiedź całkowita na leczenie**	0	n/d	11,76%	n/d

*w okresie 14 dni

** 0 mokrych nocy w okresie 14 dni

Tabela 2.
Wyniki zdrowotne raportowane w Ferrara 2008 uwzględnione w analizie

	Terapia behawioralna (PLC)		Desmopresyna	
	średnia	sd	średnia	sd
liczba "mokrych nocy" w tygodniu baseline	6,5	0,6	6,5	0,7
liczba "mokrych nocy" w tygodniu po leczeniu	6,4	0,7	2,4	2,8
redukcja średniej liczby "mokrych nocy"	0,1	n/d	4,1	n/d
odpowiedź całkowita na leczenie*	0,00%	n/d	52,00%	n/d

*redukcja liczby "mokrych nocy" o co najmniej 90%

5.2. Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z założeniami przyjętymi w analizie (rozdział 2.) profil bezpieczeństwa nie różni porównywanych interwencji.

6. Technika analityczna

W analizie przyjęto założenie, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania desmopresyny nie zależy od tego czy leczenie poprzedza 1 czy 3 miesięczny okres terapii behawioralnej. Przyjęto również, że stan zdrowia chorych po zakończeniu terapii aktywnej desmopresyną w obu interwencjach nie będzie różniący. Z tej przyczyny w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **minimalizacji kosztów** (CMA). Należy jednak zauważyć, że w przypadku wnioskowanej ścieżki terapeutycznej skuteczne leczenie aktywne zostaje podane choremu wcześniej niż to jest możliwe przy obecnych zasadach refundacyjnych. Tym samym należy oczekiwać poprawy stanu zdrowotnego chorych oraz wzrostu ich zadowolenia ze świadczonej opieki medycznej. Szybkie rozpoczęcie skutecznej terapii jest szczególnie ważne w przypadku dolegliwości wstydliwej i powodującej poważne problemy emocjonalne, do jakich należy PIMN. Uwzględniając powyższe przyjętą technikę analityczną można uznać za podejście konserwatywne i racjonalne z analitycznego punktu widzenia (prawdopodobnie niewielki uzysk 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*² (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [11, 17].

Dodatkowo zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano: analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania desmopresyny stosowanej po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego vs. desmopresyna stosowana po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano model kalkulacji kosztów i konsekwencji stosowanych terapii. Z uwagi na wybór techniki analitycznej (CMA) bezpośrednio na wynik analizy mają wpływ jedynie koszty porównywanych terapii, kalkulacja wyników zdrowotnych związana jest z dodatkową prezentacją w raporcie wyników analizy kosztów i konsekwencji.

7.1. 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].

Model wykonano w 12 miesięcznym horyzoncie czasowym. Oceniono, że jest to wystarczający okres do uchwycenia kosztów terapii, których okres w analizie podstawowej wynosi 4 lub 6 miesięcy (1 i 3 miesięczny okres terapii behawioralnej plus okres 3 miesięcznej terapii aktywnej desmopresyną). Uwzględniony horyzont czasowy pozwala też na ewentualne testowanie wyników analizy dla uwzględnienia dłuższego, niż standardowego 3 miesięcznego, okresu stosowania desmopresyny. Modelowanie przeprowadzono w miesięcznych cyklach, głównie z uwagi na wnioskowany sposób refundacji (po 1 miesięcznym okresie terapii behawioralnej).

² Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2010.

W modelu uwzględniono dwa stany:

1. terapia aktywna;
2. terapia nieaktywna.

Z uwagi na krótki horyzont czasowy, dużą przejrzystość modelu oraz brak różnic pomiędzy porównywanymi terapiami nie zastosowano korekty połowy cyklu. Korekta taka nie miałaby wpływu na wyniki analizy.

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stan **terapia aktywna**, jest stanem, w którym chory przyjmuje desmopresynę. Naliczane są wówczas koszty desmopresyny oraz choremu przypisywany jest wynik zdrowotny zgodny z wynikami badań klinicznych dla desmopresyny (rozdział 5.1.). W przypadku wnioskowanej terapii chory przebywa w stanie aktywnej terapii nieprzerwanie przez 3 miesięczne cykle, od cyklu drugiego (włącznie) do czwartego (włącznie). W przypadku leczenia komparatorem chory przebywa w stanie aktywnej terapii nieprzerwanie przez 3 miesięczne cykle, od cyklu czwartego (włącznie) do szóstego (włącznie).

Stan **terapia nieaktywna**, jest stanem, w którym chory nie przyjmuje desmopresyny a jedynie stosuje leczenie behawioralne (leczenie wspomagające i motywujące). Naliczane są wówczas koszty terapii behawioralnej oraz choremu przypisywany jest wynik zdrowotny zgodny z wynikami badań klinicznych dla placebo (rozdział 5.1.). W przypadku wnioskowanej terapii chory przebywa w stanie nieaktywnej terapii przez 1 cykl modelowania oraz od cyklu piątego (włącznie) do dwunastego (włącznie). W przypadku leczenia komparatorem chory przebywa w stanie aktywnej terapii przez pierwsze 3 miesięczne cykle oraz od cyklu siódmego (włącznie) do dwunastego (włącznie).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego jest redukcja „mokrych nocy”. Opisywany model jest deterministyczny. To w jakim stanie chory przebywa w kolejnych cyklach modelowania jest z góry ustalone. Nie istnieje macierz prawdopodobieństw przejść.

Z uwagi na fakt, że horyzont czasowy modelowania zamyka się w 12 miesiącach wyników nie dyskontowano.

8. Analiza kosztów

Całkowite koszty uwzględniane w poszczególnych scenariuszach (wynikające z kosztów różniących leczenia), wyznaczono na podstawie: kosztu leków i ich zużycia w porównywanych scenariuszach. Pozostałe koszty uznano jako nieróżniące w zawiązku z faktem, że analiza dotyczy jedynie zmiany wskazania dla Minirin Melt[®].

8.1. Koszt leków

8.1.1. Dawkowanie leków

Desmopresyna

Na podstawie *ChPL* przyjęto, że standardowa dawka desmopresyny we wnioskowanym wskazaniu wynosi 120 mcg na dobę. Założenie to jest odzwierciedlone w strukturze refundowanych opakowań w rozpatrywanym wskazaniu (udział opakowania Minirin Melet[®] wyrażony w mcg substancji przekracza 65%) oraz jest zgodne z konstrukcją grupy limitowej 78.2, *Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postacie farmaceutyczne desmopresyny*, gdzie również przyjęto dawkę 120 mcg jako DDD. Założenie jest techniczne i nie ma decydującego wpływu na wyniki analizy (identyczna dawka leku będzie stosowana w przypadku technologii wnioskowanej i komparatora).

8.1.2. Ceny leków

Wniosek refundacyjny dotyczy zmiany wskazania w jakim refundowana jest obecnie desmopresyna. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jej limitu finansowania). Uwzględniono ponadto finansowanie leku w istniejącej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 16.3.

W obliczeniach analizy uwzględniono ponadto

[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]

Tabela 3.

[Redacted text block]

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

W tabeli poniżej przedstawiono stosowania poszczególnych prezentacji leku w przeliczeniu na dobową dawkę (DDD).

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

Na podstawie dane refundacyjne NFZ [8] określono udział poszczególnych prezentacji Minirin Melt® w rynku. Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Tabela 5.
Udział poszczególnych prezentacji Minirin Melt® w rynku

Prezentacje wnioskowane	Udział w rynku
Minirin Melt 60 mcg	██████
Minirin Melt 120 mcg	██████
Minirin Melt 240 mcg	██████

8.2. Inne kategorie kosztowe

Postępowanie wspomagające i motywujące

Postępowanie wspomagające i motywujące określono w *Analizie problemu decyzyjnego* [6]. Postępowanie to nie jest związane z kosztami po stronie płatnika. Przyjęto, że jego koszt jest zerowy w obu rozważanych perspektywach analizy.

9. Założenia i dane wejściowe

W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 6.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	12 miesięcy	Założenie wykonane w oparciu o analizę problemu zdrowotnego (rozdział 4.)
Długość cyklu w modelowaniu	1 miesiąc	Założenie opisane w rozdziale 7.1
Dni w miesiącu	30	Założenie
Dawka dobową	120 mcg	ChPL Minirin Melt® [2]
Czas trwania terapii desmopresyną	3 miesiące	ChPL Minirin Melt® [2]

Parametr	Wartość	Źródło
Dane w zakresie skuteczności desmopresyny	Tabela 2., Tabela 1.	Ferrara 2008, Skoog 1997 [4, 13]
Średni koszt za DDD poszczególnych opakowań Minirin Melt®	Tabela 4.	Wykaz leków refundowanych [9]
Udział w rynku poszczególnych opakowań Minirin Melt®	Tabela 5.	Dane refundacyjne NFZ [8]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	Nie dotyczy	AOTMiT [1]
Stopa dyskonta kosztów	Nie dotyczy	AOTMiT [1]

10. Wyniki analizy

10.1. Analiza minimalizacji kosztów

Koszty stosowania porównywanych interwencji w rozważanych perspektywach

Tabela 7.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

Perspektywa płatnika publicznego	1 BEH + DESMO*	3 BEH + DESMO**
Perspektywa wspólna	1 BEH + DESMO	3 BEH + DESMO

*desmopresyna stosowana po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego

** desmopresyna stosowana po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego

Tabela 8.
Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora

Perspektywa płatnika publicznego	1 BEH + DESMO	3 BEH + DESMO
Perspektywa wspólna	1 BEH + DESMO	3 BEH + DESMO

Wartości kosztów inkrementalnych dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Inkrementalne wartości kosztów

	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

Tabela 10.
Inkrementalne wartości kosztów

	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna

Zastosowanie u chorych desmopresyny po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego nie generuje dodatkowych kosztów leczenia chorego. Stwierdzenie to jest właściwe dla obu rozważanych w analizie perspektyw

10.2. Oszacowanie cen progowych

Ceny progowe w analizie minimalizacji kosztów oznaczają takie ceny poszczególnych prezentacji leków, dla których koszt wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania komparatora (koszt inkrementalny jest równy 0).

W przypadku rozpatrywania leków znajdujących się w jednej grupie limitowej cena progowa tak naprawdę nie odgrywa znaczenia (wydatki płatnika publicznego reguluje limit w grupie). Oszacowania cen progowych przedstawiono w niniejszym opracowaniu jedynie po to by spełnić minimalne wymagania regulowane Rozporządzeniem MZ [11].

Tabela 11.
Ceny progowe Minirin Melt®

Prezentacja	Cena zbytu netto (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Powyższe ceny stanowią ceny progowe zarówno w sytuacji rozpatrywania analizy łącznie dla wszystkich prezentacji leku (i przypisując im odpowiednie udziały) jak i dla poszczególnych opakowań leku (uwzględnienie w analizie np. jedynie prezentacji 120 mcg). Ponadto powyższe ceny spełniają art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Z uwagi na fakt, że leki znajdują się w jednej grupie limitowej i koszt płatnika publicznego zależy od limitu (nie od ceny poszczególnych opakowań) istnieje wiele możliwych kombinacji cen progowych. W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie poszczególnych cen progowych dla wariantów analizy wrażliwości. Nie są to jak zaznaczono powyżej jedyne możliwe ceny progowe.

Tabela 12.

Oszacowania cen progowych - perspektywa płatnika publicznego [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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 13.

Oszacowania cen progowych - perspektywa wspólna [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]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

10.3. Zestawianie kosztów i konsekwencji

Wyniki zdrowotne (redukcja średniej liczby "mokrych nocy" oraz odpowiedź całkowita na leczenie) oraz ich zakres zmienności został określony poprzez raportowane w wyniki średnie i odchylenia standardowe w badaniach klinicznych (*Skoog 1997* i *Ferrara 2008*). Wynik odpowiedzi całkowitej należy utożsamiać z częścią roku, przez jaką chory średnio nie będzie miał żadnych „mokrych nocy”. Średnia redukcja „mokrych nocy” kalkulowana jest w ujęciu rocznym.

Zakres zmienności kosztów został określony poprzez minimalną i maksymalną cenę w przeliczeniu na dobową dawkę desmopresyny poszczególnych preparatów Minirin Melt[®]. Parametry te określono w analizie wrażliwości (rozdział 11.).

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

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

11.1. Analiza wartości skrajnych

Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Należy zauważyć, że żaden z parametrów nie będzie miał wpływu na wyniki inkrementalne (identyczny zestaw parametrów dla technologii wnioskowanej i komparatora), poszczególne parametry mogą mieć jedynie wpływ na wyniki kosztowe dla poszczególnych interwencji.

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.

W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne badanie dotyczące skuteczności opcji terapeutycznych oraz alternatywny (dłuższy) okres terapii aktywnej desmopresyną.

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

Tabela 18.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Czas trwania terapii desmopresyną	Alternatywny	6 miesięcy	Jest to łączny czas leczenia jakiego należałoby się spodziewać w przypadku wznowienia przez chorego terapii (zalecany podstawowy okres terapii to 3 miesiące, terapia może zostać wznowiona w przypadku nawrotu objawów)	ChPL Minirin Melt [®] [2]
[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	Wykaz leków refundowanych [9]
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	Wykaz leków refundowanych [9]
Skuteczność leczenia	Alternatywny	Wartości z badania <i>Skoog 1997</i>	Odnaleziono 2 badania randomizowane raportujące skuteczność desmopresyny i placebo, które spełniały kryteria włączenia do analizy i odpowiadały założeniom przyjmowanym w modelu. W analizie wrażliwości wykorzystano badania mniej dopasowane do modelu (inny niż zakładany okres terapii desmopresyną, niższa ocena jakości badania).	<i>Skoog 1997</i> [13], rozdział 16.2.
Redukcja liczby „mokrych nocy”	Minimalny	1,30	Wartość średnia pomniejszona o odchylenia standardowe raportowane w badaniu klinicznym	<i>Ferrara 2008</i> [4]
	Maksymalny	6,50	Wartość średnia powiększona o odchylenia standardowe raportowane w badaniu klinicznym	<i>Ferrara 2008</i> [4]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy minimalizacji kosztów oraz kosztów i konsekwencji, [REDACTED]

[REDACTED]

Na podstawie analizy wrażliwości wnioskować można, że żaden parametr nie ma wpływu na inkrementalny wynik analizy. Takich wyników należało oczekiwać uwzględniając, że porównywane interwencje w praktyce jedynie różnią się momentem rozpoczęcia terapii.

12. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 11.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [1] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

12.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (kosztach poszczególnych interwencji). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 23.).

12.2. Walidacja konwergencji

Z uwagi na brak odnalezienia innych analiz ekonomicznych spełniających zdefiniowane kryteria wyszukiwania (rozdział 16.1.1.) w analizie nie wykonano walidacji konwergencji. Przyczyną braku takich analiz jest zapewne specyfika porównywanych w niniejszej analizie interwencji.

12.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej należy dokonać oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań. Ponieważ w analizie uwzględniono czas stosowania terapii odpowiadający długości stosowania terapii w odnalezionym badaniu klinicznym (*Ferrara 2008* [4]) nie istniała niepewność związana z oszacowaniem wyniku zdrowotnego i zużyciem zasobów. W związku z tym walidacja zewnętrzna nie była konieczna.

13. Ograniczenia i założenia

Niniejsza analiza opiera się na przejrzystym sposobie kalkulacji kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych interwencji. Z uwagi na krótki horyzont czasowy i okres terapii mieszczący się w horyzoncie badań klinicznych dla desmopresyny analiza nie jest obciążona ograniczeniem ekstrapolacji. W toku prac nad parametrami kosztowymi i doborem ich wartości, nie zidentyfikowano żadnych założeń, które wpływałyby na wyniki inkrementalne analizy i stanowiły ograniczenie w zakresie wnioskowania o opłacalności wnioskowanej terapii. Jedynym istotnym założeniem z punktu widzenia analizy (jako całości) jest założenie odnośnie skuteczności desmopresyny. Przyjęto, że skuteczność ta jest identyczna bez względu na moment rozpoczęcia terapii (okres poprzedzającego leczenia wspomagającego i motywującego). W świetle tego założenia, kolejne założenia odnośnie wartości poszczególnych parametrów analizy mają znaczenie czysto techniczne i nie wpływają na wyniki inkrementalnych oszacowań (parametry i założenia wpływają w sposób identyczny na technologię wnioskowaną i komparator).

14. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym opracowaniu określono opłacalność zmiany brzmienia wskazania dotyczącego czasu postępowania wspomagającego i motywującego z 3 miesięcy na 1 miesiąc przed

rozpoczęciem stosowania leku Minirin Melt[®] (desmopresyna) stosowanego w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci powyżej 6. roku życia z prawidłową zdolnością zagęszczania moczu.

Decyzja refundacyjna umożliwi przyspieszenie momentu rozpoczęcia skutecznej terapii desmopresyną. W analizie wykazano, że decyzja ta nie będzie wiązała się z dodatkowymi kosztami terapii w żadnej z rozpatrywanych perspektyw analizy. W związku z powyższym wnioskowaną zmianę brzmienia wskazania dla desmopresyny określono jako opłacalną.

Występowanie, a zwłaszcza utrzymywanie się moczenia nocnego, ma ogromne znaczenie dla przebiegu rozwoju psychofizycznego i społecznego dziecka. Minirin Melt[®] jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej i bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa. W konsekwencji podjęcia decyzji o zmianie czasu trwania terapii wspomagającej i motywującej chorzy uzyskają szybszy niż obecnie dostęp do terapii. Minimalny czas oczekiwania na terapię desmopresyną zostanie skrócony z 3 do 1 miesiąca. Tym samym należy oczekiwać poprawy stanu zdrowotnego chorych oraz wzrostu ich zadowolenia ze świadczonej opieki medycznej.

15. 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 16.1. W wyniku wykonania przeglądu nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii, zarówno w rozważanej populacji, jak i w populacji szerszej względem uwzględnionej w analizie.

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. Dla każdego z wariantów analizy wrażliwości wnioskowanie w zakresie opłacalności stosowania wnioskowanej technologii nie uległo zmianie (inkrementalne koszty zawsze były równe zero).



16. Załączniki

16.1. 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.

16.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** chorzy na pierwotne, izolowane moczenie nocne;
- ⊗ **interwencja:** Desmopresyna stosowana po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego;
- ⊗ **komparatory:** Postępowanie wspomagające i motywujące trwające 1 miesiąc, następnie kontynuowanie postępowania wspomagającego i motywującego przez kolejne 2 miesiące (łącznie 3 miesiące), a następnie zastosowanie desmopresyny;
- ⊗ **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 poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

16.1.2. 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 24.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2017

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

Tabela 25.

Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR	Liczba trafień Cochrane*
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*Wyszukiwanie ograniczono do biblioteki Economic Evaluations

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2017

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych, wykonanych w kraju lub za granicą, dotyczących wskazanego problemu zdrowotnego oraz opłacalności stosowania desmopresyny stosowanej po miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego względem desmopresyny stosowanej po 3-miesięcznym okresie postępowania wspomagającego i motywującego. W przypadku braku odnalezienia analizy dla populacji wskazanej we wniosku wykorzystane słowa kluczowe do przeszukiwania baz umożliwiają odnalezienie analiz w populacji szerszej względem wskazanej we wniosku (brak słów kluczowych wskazujących na populację).

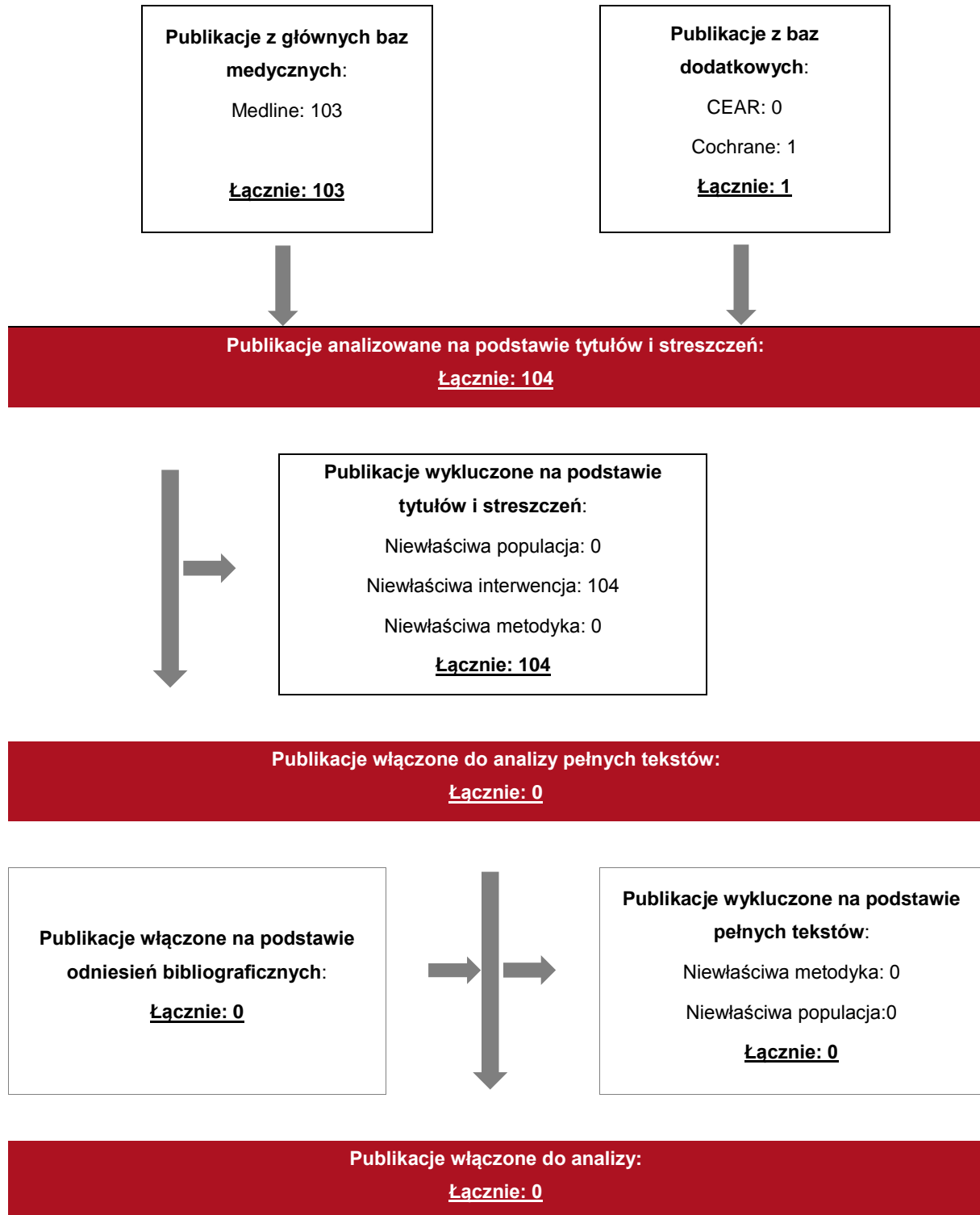
16.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje 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, opisanych w rozdziale 16.1.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [10], przedstawionym poniżej.

Rysunek 1.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą



16.1.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 104 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊗ w bazie Medline odnaleziono 103 publikacje;
- ⊗ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji;
- ⊗ w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono żadnych publikacji, zarówno prezentujących wyniki innych analiz w omawianym problemie zdrowotnym jaki i w szerszym problemie zdrowotnym.

16.2. Przeglądy systematyczne literatury dla kluczowych danych wejściowych modelu

Nie zidentyfikowano parametrów o istotnym wpływie na wyniki analizy minimalizacji kosztów. W świetle przyjmowanych założeń odnośnie identycznej skuteczności desmopresyny bez względu na poprzedzający okres stosowania leczenia wspomagającego i motywującego wartości kluczowych parametrów jak czas podawania leku i jego dawka nie mają żadnego wpływu na wynik analizy.

Jako parametr o istotnym wpływie na wyniki analizy kosztów konsekwencji określono: skuteczność desmopresyny.

Przegląd dla leku Minirin Melt[®]

W celu oceny skuteczności leku Minirin Melt[®] względem leczenia behawioralnego przeprowadzono przegląd systematyczny bazy Medline (PubMed). Słowa kluczowe i liczbę trafień wskazano w poniższej tabeli. Poszukiwano publikacji w języku angielskim. Nie odnaleziono jednak badań spełniających kryteria włączenia.

Odszukano natomiast badanie kliniczne *Lottman 2007* [7]. W badaniu porównano efektywność kliniczną liofilizatu desmopresyny z desmopresyną w tabletkach w leczeniu pierwotnego izolowanego moczenia u dzieci. Badanie zostało przeprowadzone w horyzoncie 6 tygodni, a porównywanymi interwencjami były: desmopresyna w postaci liofilizatu, w dawce 120 mcg lub 240 mcg oraz desmopresyna w postaci tabletek, w dawce 200 mcg lub 400 mcg, podawane 221 pacjentom z PIMN w wieku 5-15 lat.

Celem powyższego badania klinicznego była ocena skuteczności, bezpieczeństwa, *compliance* oraz indywidualnych preferencji pacjentów dotyczących łatwości stosowania poszczególnych postaci leku (desmopresyna w postaci liofilizatu vs desmopresyna w postaci tabletek). Pacjenci otrzymywali desmopresynę w kolejności: liofilizat/tabletki (110 pacjentów) lub tabletki/liofilizat (111 pacjentów) przez 6 tygodni (po 3 tygodnie dla każdej z postaci leku).

Parametrem, przy pomocy którego oceniana była skuteczność w badaniu *Lottman 2007*, była średnia liczba mokrych nocy/tydzień. Ocena powyższego punktu końcowego przeprowadzona została po ukończeniu każdego z 3-tygodniowych okresów badania. Odnotowana w badaniu średnia liczba mokrych nocy w tygodniu wyniosła 1,88 oraz 1,90 odpowiednio, w grupie liofilizatu oraz w grupie desmopresyny w postaci tabletek. Uzyskana różnica między porównywanymi interwencjami wyniosła 0,05 epizodu mokrych nocy/tydzień i nie wykazała znamienności

statystycznej. Powyższy wynik wskazuje na jednakową skuteczność obu ramion terapeutycznych.

W randomizowanym badaniu klinicznym typu *cross-over* *Lottman 2007* stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*) był wysoki i wyniósł 94,5% oraz 88,9%, odpowiednio dla desmopresyny w postaci liofilizatu oraz desmopresyny w postaci tabletek. Uzyskane różnice w odsetku *compliance* nie wykazały znamienności statystycznej.

Autorzy publikacji *Lottmann 2007* odnotowali, iż wyższy odsetek pacjentów preferował stosowanie desmopresyny w postaci liofilizatu niż w formie tabletek (55,7% vs 44,3%). Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych desmopresyną w postaci liofilizatu, jednakże nie przekłada się na zwiększenie stopnia dyscypliny terapeutycznej.

Przegląd dla desmopresyny (ogółem)

W związku z powyższym przeszukano bazę Medline pod kątem skuteczności desmopresyny (bez względu na postać) względem leczenia behawioralnego. Szukano badań najwyższej jakości (randomizowanych), publikowanych w języku angielskim. Strategię wyszukiwania wskazano w poniższej tabeli.

Odnaleziono 4 publikacje: *Ferrara 2008*, *Schulman 2001*, *Skoog 1997*, *Stenberg 1994* [4, 12, 13, 14].

Tabela 26.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań oceniających skuteczność desmopresyny

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1

Data ostatniego wyszukiwania: 11.04.2017

Odnalezione publikacje różniły się pod kątem czasu trwania terapii desmopresyną oraz dawką leku. W niniejszej analizie, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Minirin Melt® brano pod uwagę zalecany, tj. 3 miesięczny okres trwania terapii oraz dawkowanie zalecane u chorych na pierwotne izolowane moczenie nocne (dawka początkowa 120 mcg, z możliwością zwiększenia do 240 mcg). Spośród odnalezionych publikacji, w badaniu

Ferrera 2008 podawano lek przez 12 tygodni (w pozostałych publikacjach czas trwania terapii był krótszy³). Badanie to oceniono ponadto na 5 w skali Jadad⁴, a dawkowanie leku było zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego Minirin Melt® (moc liofilizatu doustnego 60, 120 i 240 mikrogramów odpowiada mocy tabletek 0,1 mg, 0,2 mg i 0,4 mg).

W publikacji *Stenberg 1994* włączano chorych powyżej 11 r.ż. (obecnie desmopresyna jest natomiast refundowana u dzieci od 5 r.ż.). Do badania *Skoog 1997* porównującego efektywność kliniczną DES w dawce 0,2 i 0,4 mg z placebo zakwalifikowano pacjentów powyżej 5 roku życia (zgodnie z obecną refundacją desmopresyny). W pozostałych publikacjach uwzględniono chorych powyżej 6 r.ż.

Biorąc pod uwagę powyższe kryteria wyboru badań, do oceny skuteczności desmopresyny w analizowanym problemie zdrowotnym wybrano publikację *Ferrera 2008* (dane z publikacji *Skoog 1997* wskazano w analizie wrażliwości).

16.3. Uzasadnienie braku utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Opierając się o art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że po zmianie decyzji refundacyjnej lek Minirin Melt® będzie nadal refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej: 78.2, Hormony przysadki i podwzgórza – doustne postaci farmaceutyczne desmopresyny (grupa, w której lek jest obecnie refundowany).

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

Tabela 27.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
----	---------	---------------------

³ W przypadku publikacji *Schulman 2001* i *Stenberg 1994* analizowano informacje w oparciu o abstrakty.

⁴ Publikację *Skoog 1997* oceniono na 3 punkty.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 11.
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	TAK, rozdział 16.1.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	TAK, rozdział 16.1.
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 	TAK, rozdział 10.3.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	n/d
5.2.	dotatkowego 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	n/d
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 opcjonalną)	TAK, rozdział 10.1
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	TAK, rozdział 10.2
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii zgodną z art. 13 ust 3.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 13.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	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	n/d
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 11.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 11.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 11..
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: <ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	TAK
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)	n/d
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

17. Spis tabel

Tabela 1. Wyniki zdrowotne raportowane w <i>Skoog 1997</i> uwzględnione w analizie.....	15
Tabela 2. Wyniki zdrowotne raportowane w <i>Ferrara 2008</i> uwzględnione w analizie	15
Tabela 3. [REDACTED]	19
Tabela 4. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	20
Tabela 5. Udział poszczególnych prezentacji Minirin Melt® w rynku	20
Tabela 6. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	21
Tabela 7. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora [REDACTED]	22
Tabela 8. Zestawienie oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora [REDACTED]	22
Tabela 9. Inkrementalne wartości kosztów [REDACTED]	22
Tabela 10. Inkrementalne wartości kosztów [REDACTED]	23
Tabela 11. Ceny progowe Minirin Melt®	23
Tabela 12. Oszacowania cen progowych - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	25
Tabela 13. Oszacowania cen progowych - perspektywa wspólna [REDACTED]	25
Tabela 14. Oszacowania cen progowych - perspektywa płatnika publicznego [REDACTED]	26
Tabela 15. Oszacowania cen progowych - perspektywa wspólna [REDACTED]	26
Tabela 16. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem [REDACTED]	28
Tabela 17. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem [REDACTED]	29

Tabela 18. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	31
Tabela 19. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorem w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED]	33
Tabela 20. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorem w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED]	33
Tabela 21. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorem w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED]	34
Tabela 22. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania wnioskowanej technologii z komparatorem w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - [REDACTED]	34
Tabela 23. Wyniki walidacji wewnętrznej (koszt wnioskowanej technologii [REDACTED] [REDACTED])	36
Tabela 24. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	40
Tabela 25. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	40
Tabela 26. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań oceniających skuteczność desmopresyny.....	45
Tabela 27. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	46

18. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą42

19. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Minirin Melt®
3. Dane dostarczone przez Zamawiającego
4. Ferrara P., i wsp. *Homotoxicological remedies versus desmopressin versus placebo in the treatment of enuresis: a randomised, double-blind, controlled trial*. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 269-274
5. ██████████, Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego - *Analiza kliniczna*, MAHTA 2017
6. ██████████, Minirin Melt® (desmopresyna) w leczeniu pierwotnego, izolowanego moczenia nocnego u dzieci – po udokumentowaniu nieskuteczności 1-miesięcznego postępowania wspomagającego i motywującego - *Analiza problemu decyzyjnego*, MAHTA 2017
7. Lottmann H, Froeling F, Alloussi S, El-Radhi AS, Ritting S, Riis A, Persson B-E. *A randomized comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis*. *Int J Clin Pract* 2007, 61 (9); pp: 1454-1460
8. Narodowy Fundusz Zdrowia, Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń 2015 r. – grudzień 2016 r.)
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2017 roku
10. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
11. 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/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_urzcen_03042012.pdf

12. Schulman S.L., i wsp. *The efficacy and safety of oral desmopressin in children with primary nocturnal enuresis.* The Journal of Urology 2001: 166; 2427-2431
 13. Skoog S.J., i wsp. *Oral desmopressin: A randomized double-blind placebo controlled study of effectiveness in children with primary nocturnal enuresis.* The Journal of Urology 1997; 158: 1035-1040
 14. Stenberg A., i wsp. *Desmopressin tablets in the treatment of severe nocturnal enuresis in adolescents.* Pediatrics 1994; 94: 841-846
 15. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 16. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 17. 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.)
-