



IGNORANTIA NOCET

Noqturina[®] (desmopresyna) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych

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, 27.02.2018

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

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

27 lutego 2018 roku analiza została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.4330.1.2018.AKJ.JW.AW.3. Pierwotnie analiza została zakończona 18.12.2017 roku.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<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
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Opracowanie wyników;
[Redacted]	<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 Cezarego Pruszko i Michała Jachimowicza.

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	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa	18
6. Technika analityczna.....	19
7. Modelowanie.....	20
7.1. Struktura modelu.....	20
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	23
7.2.1. Tempo naturalnej progresji choroby	23
7.2.2. Zmiana liczby mikcji w wyniku podjętej interwencji	26
7.2.3. Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii	32
7.2.4. Prawdopodobieństwo zgonu	32
7.3. Modelowanie ryzyka złamań i urazów	34
7.4. Modelowanie aktywności zawodowej	38
7.5. Dyskontynuacja leczenia.....	39

7.5.1. Dyskontynuacja z powodu braku skuteczności.....	40
7.5.2. Dyskontynuacja z powodu hiponatremii	41
7.6. Jakość życia w modelu Markowa	42
7.6.1. Jakość życia związana z liczbą mikcji	42
7.6.2. Obniżka jakości życia wynikająca z hiponatremii.....	43
7.6.3. Obniżka jakości życia wynikająca z urazów i złamań	44
7.7. Dyskontowanie.....	47
8. Analiza kosztów.....	48
8.1. Desmopresyna.....	50
8.1.1. Uzasadnienie wyznaczenia limitu finansowania w oparciu o PDD.....	52
8.2. Koszt hiponatremii.....	58
8.3. Koszt urazów i złamań	60
8.4. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	61
8.4.1. Częstość monitorowania chorych stosujących leczenie objawowe	62
8.4.2. Częstość monitorowania chorych stosujących desmopresynę	63
8.4.3. Podsumowanie obliczeń kosztów monitorowania	65
8.5. Koszt utraconej produktywności	66
9. Założenia i dane wejściowe	68
10. Wyniki analizy.....	69
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	69
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	74

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	77
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	90
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	94
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	94
13. Walidacja modelu	96
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	96
13.2. Walidacja konwergencji.....	98
13.3. Walidacja zewnętrzna	99
14. Ograniczenia i założenia	102
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	104
16. Dyskusja	104
17. Załączniki	110
17.1. Rozkład wieku pacjentów chorych na nokturię	110
17.2. Dodatek matematyczny.....	114
17.2.1. Estymacja numeryczna macierzy przejścia pomiędzy stanami opisującymi liczbę mikcji	114
17.2.2. Równania modelu ekonomicznego.....	118
17.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	121
17.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	122
17.3.2. Strategia wyszukiwania	122
17.3.3. Selekcja badań.....	123

17.3.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	124
17.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	125
17.4. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	126
17.4.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	126
17.4.2. Strategia wyszukiwania	127
17.4.3. Selekcja badań.....	128
17.4.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	130
17.4.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	130
17.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	131
17.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań.....	131
18. Spis tabel	134
19. Spis rysunków	139
20. Bibliografia.....	141

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	wielokierunkowa analiza wrażliwości
BSC	ang. <i>best-supportive care</i>
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
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
DDAVP	desmopresyna
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – zdefiniowana dawka dzienna
PDD	ang. <i>prescribed daily dose</i> – najczęściej przepisywana dawka dobową
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
GUS	Główny Urząd Statystyczny
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	jednorodna grupa pacjentów
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PAR	ang. <i>population attributable risk</i>
PICO	ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes</i>
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLN	złoty

Skrót	Rozwinięcie
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
SZP	leczenie szpitalne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WPAI	ang. <i>work productivity and activity impairment</i> - kwestionariusz pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce desmopresyny (Noqturina®) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z objawami nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem.

Nokturia jest definiowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (ICS - International Continence Society) jako dolegliwość zmuszająca do obudzenia się w celu oddania moczu jedno- lub wielokrotnie w ciągu nocy. Jednocześnie należy wspomnieć, iż prawie co drugi mężczyzna w wieku 55-75 lat wstaje raz w nocy, aby opróżnić pęcherz, dlatego dla celów epidemiologicznych mianem nokturii określa się co najmniej dwukrotne przebudzenie się i mikcję w czasie przeznaczonym na sen. Opierając się na polskich rekomendacjach diagnostyczno-leczeczniczych dla pacjentów z nokturią oraz na wynikach badań populacyjnych przyjęto, że co najmniej 2 mikcje w porze nocnej stanowią istotny problem zdrowotny, ponieważ w znaczący sposób obniżają jakość życia pacjentów [39].

Zaburzenia snu związane z nokturią są przyczyną wielu kosztów bezpośrednich, pośrednich, a także niematerialnych. Do kosztów bezpośrednich należy zaliczyć przede wszystkim koszty związane z urazami z powodu upadku. Koszty pośrednie wynikają z obniżonej wydajności w pracy, a także częstszych urlopów chorobowych. Do kosztów niematerialnych należą psychiczne konsekwencje choroby, m.in. drażliwość, zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych, a także ogólne obniżenie jakości życia.

Należy także zaznaczyć, że w zbliżonych jednostkach chorobowych, jak pierwotne izolowane moczenie nocne czy nadwrażliwość pęcherza dostępne są leki refundowane. Nokturia jest zatem jedynym zaburzeniem oddawania moczu, w którym pacjenci nie mają dostępu do refundowanych leków.

METODYKA

W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek, po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej, dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w [REDACTED]

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie desmopresynę porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. najlepszą terapią wspomagającą (dalej BSC¹).

Do oceny opłacalności stosowania desmopresyny względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów (CUA). Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością (QALY). Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach następujących badań klinicznych: CS29/CS31, CS36, CS40, CS41.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) opracowano model, w którym uwzględniono dane kosztowe odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia oraz komparator. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących):

- ⊗ koszty desmopresyny;
- ⊗ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊗ koszt zdarzeń niepożądanych, w tym:
 - ⊗ koszt hiponatremii;
 - ⊗ koszt złamań i urazów;
- ⊗ koszt utraconej produktywności, w tym:
 - ⊗ koszt utraconego PKB z powodu śmiertelności;
 - ⊗ koszt utraconych zarobków z powodu zmniejszonej produktywności.

Ponadto, w obliczeniach uwzględniono założenia proponowanej przez podmiot odpowiedzialny umowy podziału ryzyka (RSS [REDACTED])

[REDACTED] W związku z tym wyniki zaprezentowano w wariancie uwzględniającym i nieuwzględniającym proponowany RSS.

¹ ang. *best supportive care*

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny), z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) oraz dodatkowo z perspektywy społecznej w dożywotnym horyzoncie czasowym.

W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla desmopresyny vs. BSC

Wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem RSS

W wyniku zastosowania desmopresyny zamiast BSC chorzy zyskują 0,08 lat życia w pełnym zdrowiu przy poniesieniu dodatkowych kosztów na poziomie ██████████ w perspektywie płatnika publicznego oraz na poziomie ██████████ w perspektywie wspólnej oraz ██████████ w perspektywie społecznej. Współczynnik ICUR przyjmuje wartość ██████████ PLN/QALY w perspektywie płatnika publicznego oraz ██████████ PLN/QALY w perspektywie wspólnej oraz ██████████ PLN/QALY w perspektywie społecznej.

Ponadto, w związku z zaproponowaniem RSS obejmującym także limit wydatków płatnika publicznego, w przypadku gdyby doszło do zwrotu części wydatków przez Podmiot odpowiedzialny koszt inkrementalny oraz wskaźnik ICUR ulegną dodatkowemu obniżeniu i poprawie.

Progowa cena zbytu netto leku Noqturina® wynosi:

- ⊗ ██████████ PLN w perspektywie płatnika publicznego,
- ⊗ ██████████ PLN w perspektywie wspólnej,
- ⊗ ██████████ w perspektywie społecznej.

Wyniki analizy ekonomicznej bez uwzględnienia RSS

W wyniku zastosowania desmopresyny zamiast BSC chorzy zyskują 0,08 lat życia w pełnym zdrowiu przy poniesieniu dodatkowych kosztów na poziomie ██████████ w perspektywie płatnika publicznego oraz na poziomie ██████████ w perspektywie ██████████ w perspektywie społecznej. Współczynnik ICUR przyjmuje wartość ██████████ w perspektywie płatnika publicznego oraz ██████████ w perspektywie wspólnej

oraz [REDAKTOWANE] w perspektywie społecznej. Progowa cena zbytu netto leku Noqturina[®] wynosi:

- ⊕ [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego,
- ⊕ [REDAKTOWANE] w perspektywie wspólnej,
- ⊕ [REDAKTOWANE] w perspektywie społecznej.

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że największy wpływ (zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z perspektywy wspólnej) na wyniki porównania desmopresyny z BSC mają parametry kliniczne związane ze skutecznością terapii. Zmiana stopy dyskonta ma pozytywny wpływ na wskaźnik ICUR, co świadczy o opłacalności terapii.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Desmopresyna jest pierwszą terapią dedykowaną chorym w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Obecnie chorzy stosują jedynie BSC, której skuteczność nie jest wystarczająca. Finansowanie desmopresyny u dorosłych w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem w ramach *listy aptecznej* przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego. Należy także podkreślić, że obecnie nie istnieje żadna refundowana technologia w analizowanym wskazaniu.

W analizie wykazano, że przy uwzględnieniu proponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu desmopresyny zamiast BSC są znacznie niższe od obowiązującego progu opłacalności (ustalonego na poziomie 134 514 PLN). **Oznacza to, że zastosowanie desmopresyny w polskich warunkach klinicznych jest opłacalne.**

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej zastosowanie desmopresyny związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują poprawę jakości życia i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. Wykazano ponadto, że stosowanie desmopresyny zamiast BSC jest droższe, co wynika z kosztu samej desmopresyny i faktu, że w terapii BSC płatnik nie ponosi żadnych bezpośrednich kosztów medycznych leczenia (ale ponosi koszty pośrednie wynikające z utraconego PKB).

Biorąc pod uwagę wykazaną opłacalność, wyjątkowo niski koszt terapii, możliwe do wygenerowania korzyści zdrowotne dla chorego oraz brak alternatywnego leczenia,

finansowanie desmopresyny z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. Podkreślić należy również fakt, że do leczenia potencjalnie kwalifikowałyby się duża liczba chorych, przez co uzyskiwana korzyść w postaci poprawy jakości życia będzie powszechna i odczuwalna dla społeczeństwa. Podkreślić również należy, że podmiot odpowiedzialny gotowy jest dodatkowo obniżyć koszt terapii lekiem w ramach proponowanej umowy podziału ryzyka i zabezpieczyć płatnika przed ryzykiem niedoszacowania liczebności populacji.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce desmopresyny (Noqturina[®]) w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na nokturie spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią.

Interwencja:

- ⊕ desmopresyna w postaci podjęzykowego liofilizatu, podawana raz na dobę, godzinę przed snem w dawce 25 µg (u kobiet) oraz 50 µg (u mężczyzn) (DDVAP).

Komparator:

- ⊕ najlepsze leczenie wspomagające (BSC²), definiowane jako terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z polską praktyką kliniczną.

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 objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych (patrz *Analiza kliniczna* [14]).

Komparatorem wybranym w analizie jest BSC definiowane jako terapia behawioralna oraz objawowe leczenie nokturii dobierane dla chorego indywidualnie, zgodnie z polską praktyką

² ang. *best-supportive care*

kliniczną. W większości wytycznych zaleca się zastosowanie **terapii behawioralnej**, zwłaszcza na początkowym etapie leczenia. Polskie wytyczne zalecają stosowanie tej terapii niezależnie od leczenia farmakologicznego. Natomiast w zagranicznych wytycznych zalecenia te oparte są na dowodach o niewysokiej sile, ponieważ trudno jest znaleźć badania dotyczące skuteczności terapii behawioralnej. Większość ekspertów biorących udział w badaniu ankietowym wskazała, że praktyka kliniczna w Polsce u opisywanej grupy chorych polega w znacznej mierze na stosowaniu terapii behawioralnej. Eksperti wskazywali także, że u niektórych chorych może być stosowana farmakoterapia, jednak nie są to leki z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania u chorych opisywanych w niniejszej analizie. [15]. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej* [14, 15].

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na wykonanym od podstaw modelu (model wykonany *de novo*), w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla desmopresyny względem BSC stosowanych w Polsce w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY) oraz uzupełniające miary efektów zdrowotnych tj. liczba nocnych mikcji, liczba złamań. Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [14] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia (rozdział 17.3.5.).

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*³, 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 [54]),
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta) [41].

Ponadto w analizie uwzględniono trzeci wariant: perspektywę społeczną. Zdecydowano o uwzględnieniu perspektywy społecznej ze względu na wpływ nokturii na funkcjonowanie chorych w ciągu dnia, w szczególności efektywność pracowników [30]. Perspektywę społeczną zdefiniowano zatem jako perspektywę wspólną rozszerzoną o koszt utraconych dochodów.

4. 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 przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [0, 41]. Analizę ekonomiczną wykonano w 30 letnim horyzoncie czasowym, odpowiadającym 120 cyklom modelowania. Wiek początkowy chorych w analizie podstawowej wynosi 61 lat dla mężczyzn i 64 lat dla kobiet w związku z czym potencjalny wiek pacjentów w ostatnim cyklu modelu wynosi 91 lat dla mężczyzn i 94 dla kobiet.

³ 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

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa DDAVP została wykonana w porównaniu do wybranego komparatora (BSC) na podstawie 4 badań randomizowanych:

- ⊗ CS29 (publikacje: *Weiss 2012* [58], *FDA 2015* [17]), *Juul 2016b* [28], *Juul 2011* [27], przedłużenie *CS29/CS31* (publikacja *Juul 2013* [26]);
- ⊗ CS36 (publikacja *Yamaguchi 2013* [59]);
- ⊗ CS40 (publikacja *Sand 2013* [46], *FDA 2015* [17], abstrakty konferencyjne *Holm-Larsen 2015* [20], *Holm-Larsen 2014* [21] i *Holm-Larsen 2013* [19]);
- ⊗ CS41 (publikacja *Weiss 2013* [57], *FDA 2015* [17], abstrakty konferencyjne *Holm-Larsen 2015* [20], *Holm-Larsen 2014* [21] i *Holm-Larsen 2013* [19]).

Badania CS29/31 oraz CS36 zostały zaprojektowane tak, by ocenić skuteczności i bezpieczeństwo stosowania DDAVP w różnych dawkach względem BSC. Wyniki tych badań wskazywały, że mogą istnieć różnice w działaniu DDAVP w różnych dawkach u kobiet i u mężczyzn (wydzielono podgrupy kobiet i mężczyzn). W związku z tym zostały zaprojektowane badania CS40 i CS41, w których poddano ocenie odpowiednio kobiety i mężczyzn.

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie DDAVP względem BSC oparto w głównej mierze o wyniki badań CS40 i CS41, ponieważ ich cel jest w pełni spójny z celem niniejszej analizy. Natomiast w przypadku badań CS29/31 oraz CS36 do analizy wykorzystano tylko niektóre dane – takie które umożliwiały ocenę skuteczności i/lub bezpieczeństwa DDAVP w dawkach 25 µg u kobiet oraz 50 µg u mężczyzn i stanowią one dopełnienie analizy.

Leczenie nocnej poliurii można uznać za skuteczne, jeśli liczba nocnych mikcji zostanie zredukowana co z kolei oznacza zmniejszenie liczby upadków i złamań podczas wstawania w nocy do toalety, a także poprawię jakości snu, długości pierwszego snu i jakości życia.

W związku z powyższym najważniejszymi punktami końcowymi w badaniach klinicznych są ocena liczby nocnych mikcji oraz odpowiedź na leczenie.

Analiza danych z odnalezionych badań klinicznych wskazuje na wysoką skuteczność DDAVP:

- ⊗ DDAVP istotnie statystycznie zredukowała średnią liczbę nocnych mikcji u kobiet i u mężczyzn względem BSC;
- ⊗ czas nieprzerwanego pierwszego snu został istotnie statystycznie wydłużony zarówno u kobiet jak i u mężczyzn;
- ⊗ udowodniono także istotną statystycznie poprawę względem BSC w odniesieniu do objętości diurezy nocnej;
- ⊗ jakość życia – różnice między grupami uzyskane podczas oceny w kwestionariuszu N-QoL są istotne zarówno statystycznie jak i klinicznie;
- ⊗ podczas analizy jakości snu wykazano, że stosowanie DDAVP zamiast BSC wiąże się z **istotną statystycznie** poprawą w zakresie wypoczęcia po nocy;
- ⊗ wykazano, że stosowanie DDAVP skutecznie i korzystnie wpływa na wskaźnik ograniczenia w wykonywaniu codziennych czynności (WPAI⁴) [14].

5.2. Profil bezpieczeństwa

Jedynym zdarzeniem niepożądanym dla desmopresyny jest hiponatremia. Jednak przy zachowaniu ostrożności i stosowaniu się ściśle do zaleceń zawartych w ChPL Noqturina® ryzyko wystąpienia tego zdarzenia pozostaje niskie. Za klinicznie istotną uznaje się hiponatremię definiowaną jako stężenie Na w surowicy poniżej 130 mmol/l (czyli hiponatremię od umiarkowanej do ciężkiej). W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między DDAVP, a BSC w tym zakresie. Jedynie w przypadku kobiet stosujących DDAVP umiarkowana hiponatremia występowała istotnie statystycznie częściej niż w grupie BSC. Jest to jednak zjawisko spodziewane, ponieważ u kobiet istnieje większe ryzyko wystąpienia hiponatremii, co może być związane z większą wrażliwością kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi.

Długookresowa analiza częstości występowania tego zdarzenia (badanie CS29/CS31) wykazała, że w czasie 36 miesięcy odsetek chorych, u których występowała istotna klinicznie hiponatremia pozostał niski.

⁴ ang. *work productivity and activity impairment*

Za korzystnym profilem bezpieczeństwa DDAVP przemawia fakt, iż w czasie 3 miesięcy nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem BSC w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń o możliwym lub prawdopodobnym związku z leczeniem. Różnic istotnych statystycznie nie odnotowano także w przypadku częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń o ciężkim nasileniu w czasie 3 miesięcy.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie DDAVP w praktyce klinicznej i należy go uznać za jedyną skuteczną metodę dostępną obecnie w terapii chorych z nokturią spowodowaną nocną poliurią [14].

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego, a komparatorami 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*⁵ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [41, 52].

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

Odstąpiono od wykonania analizy kosztów-efektywności ponieważ celem terapii jest **poprawa jakości życia chorego** poprzez zmniejszenie liczby nocnych mikcji.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy

⁵ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

której 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* [52]. 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* [53]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015* [38] PKB per capita wyniosło w Polsce 44 838 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **134 514 PLN**.

7. Modelowanie

W celu określenia opłacalności stosowania desmopresyny vs. BSC w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano model ekonomiczny opracowany *de novo*. Oceniono, że prawdopodobieństwo wystąpienia niektórych zdarzeń uwzględnionych (np. urazów i złamań oraz zgonów) w modelu nie jest stałe w czasie w związku z czym wybór modelu niejednorodnego będzie bardziej wiarygodnie odpowiadał rzeczywistości.

Model pokazuje efekt zdrowotny w postaci zmniejszenia liczby nocnych mikcji u pacjentów stosujących DDAVP. Zmniejszenie liczby nocnych mikcji przekłada się na bezpośrednie efekty w postaci wzrostu QALY, redukcji ryzyka urazów i złamań, zmniejszenie ryzyka zgonów oraz wzrostu produktywności w ciągu dnia.

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 [2]. W modelu uwzględnić należy wszystkie komparatory dla ocenianej interwencji (alternatywne technologie medyczne stosowane w danym wskazaniu).

W analizie uwzględniono 8 kompletnych i wzajemnie wykluczających się stanów (w tym ZGON). Zmiana pomiędzy stanami może zachodzić w trzymiesięcznych cyklach (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywotnym. Zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogły nastąpić

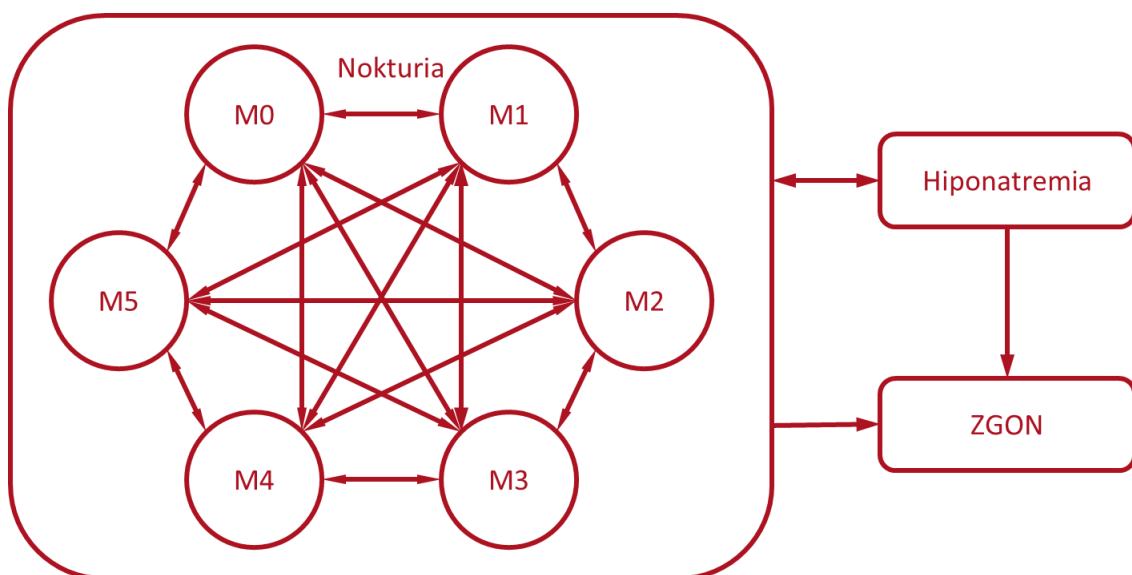
w dowolnym momencie poza końcem miesiąca. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytocznymi AOTMiT*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę poszczególnych stanów zdrowia:

Tabela 1.
Opis stanów uwzględnionych w modelu

Nazwa stanu	Opis
M0	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<0,1$). W obliczeniach przyjęto, że przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 0,5.
M1	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<1,2$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 1,5.
M2	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<2,3$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 2,5.
M3	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<3,4$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 3,5.
M4	Liczba mikcji znajduje się w przedziale $<4,5$), przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 0,5.
M5	Liczba mikcji jest równa lub większa od 5. W obliczeniach przyjęto konserwatywnie, że przeciętna liczba mikcji na noc wynosi 5,5.
Hiponatremia	U chorego rozpoznano hiponatremię i wymaga on jej leczenia. W obliczeniach przyjęto średnią liczbę mikcji ze stanów M0-M5.
ZGON	ZGON jest stanem pochłaniającym, co oznacza że chory po wejściu do tego stanu nie może go opuścić. Przejście do stanu ZGON może wystąpić z dowolnego stanu i w dowolnym cyklu.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



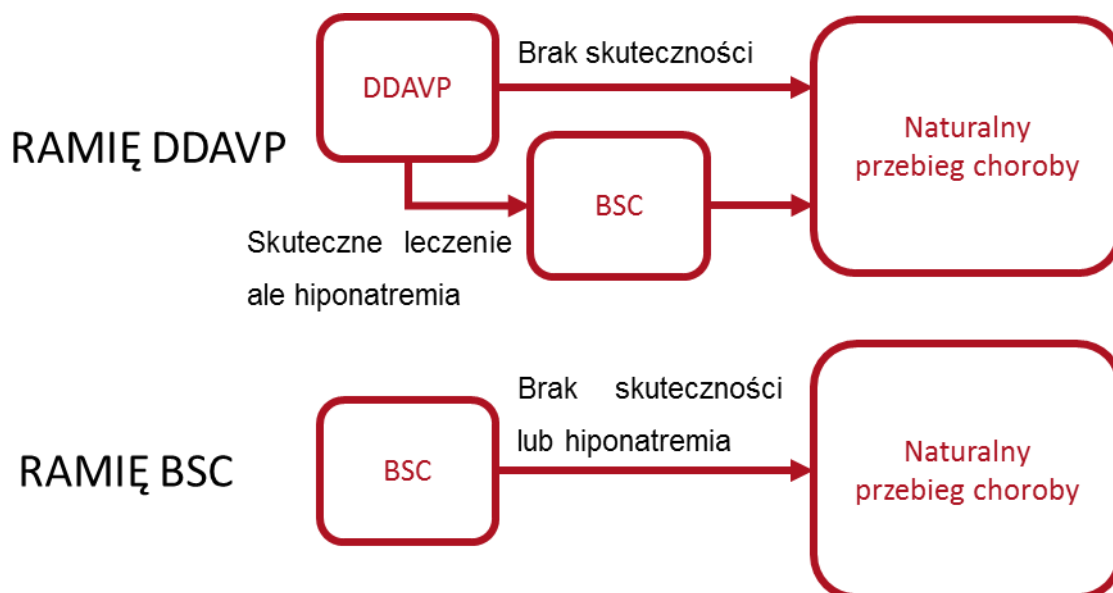
W zależności od występujących stanów zdrowia ponoszone są różne koszty. W analizie przyjęto, że chorzy rozpoczynają leczenie od DDAVP lub BSC i kontynuują je do stwierdzenia braku skuteczności lub wystąpienia hiponatremii.

Podstawę modelowania przejść pomiędzy stanami M0-M5 stanowi naturalny przebieg choroby, na który następnie nałożono skuteczność DDAVP. W przypadku dyskontynuacji leczenia przyjęto, że liczba mikcji wynika tylko z naturalnego przebiegu choroby.

W przypadku wystąpienia hiponatremii pacjenci muszą przerwać leczenie, jednak część pacjentów może powrócić do leczenia po opanowaniu hiponatremii tj. przywróceniu zalecanego poziomu stężenia sodu. W przypadku chorych w ramieniu DDAVP, którzy odpowiadali na leczenie ale nie mogą powrócić do stosowania DDAVP po wystąpieniu hiponatremii, przyjęto że będą oni kontynuować leczenie w ramach BSC (założenie przyjęte na podstawie ankiety).

Rysunek poniżej przedstawia schemat postępowania medycznego uwzględniony w analizie:

Rysunek 2.
Schemat postępowania terapeutycznego



Pełny matematyczny zapis modelu ekonomicznego przedstawiono w załączniku 17.2.2.

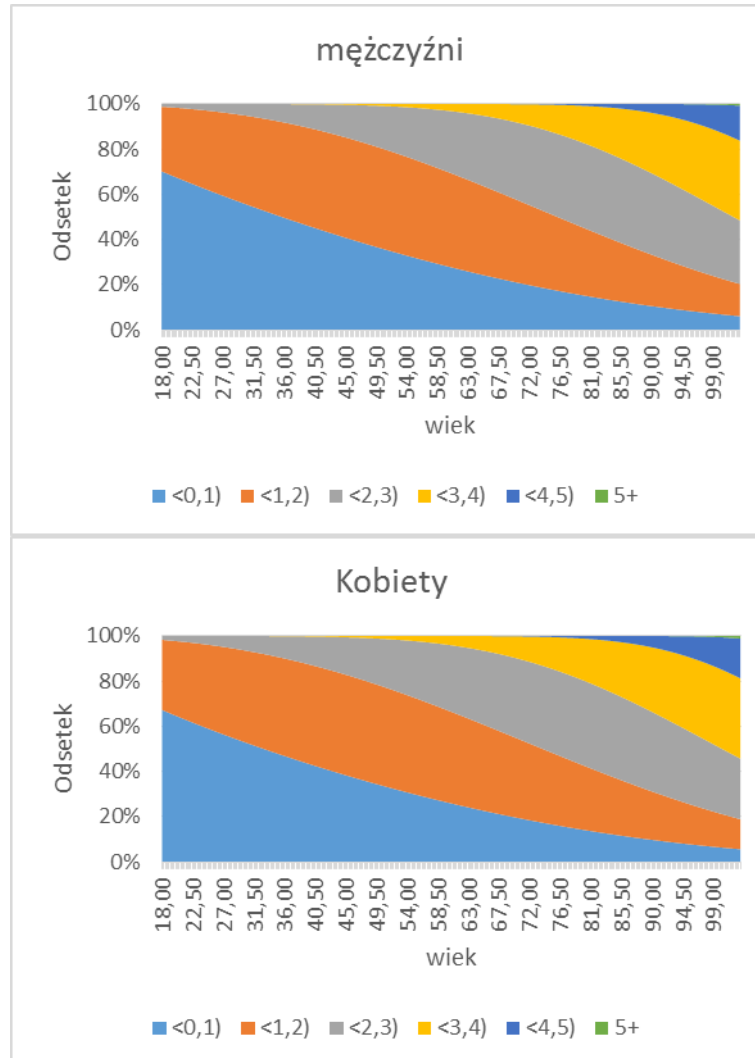
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

7.2.1. Tempo naturalnej progresji choroby

W badaniach epidemiologicznych obserwowany jest wzrost chorobowości nokturii wraz z wiekiem pacjentów [8]. Tempo naturalnej progresji choroby zostało modelowane za pomocą danych epidemiologicznych dla kobiet i mężczyzn z publikacji *Bosch 2010* [8]. Do danych odczytanych z wykresu dopasowano funkcję przeżycia wyrażającą ryzyko przekroczenia dowolnej dodatniej liczby mikcji nocnych przez chorego. Sposób dopasowania szczegółowo opisano w rozdziale 17.1.

Wynikiem przeprowadzonej analizy jest rozkład chorych z liczbą nocnych mikcji należącą do przedziału $(x, x + 1)$ gdzie x jest liczbą całkowitą od 0 do 4, lub 5+ (co najmniej 5 mikcji). Stany te odpowiadają definicją stanów M0-M5 (patrz Tabela 1). Na poniższych wykresach przedstawiono estymowany rozkład liczby mikcji w zależności od wieku w przedziale od 18 do 99 r.ż.

Rysunek 3.
Wskaźniki chorobowości w zależności od wieku



Powyższe rysunki pokazują, że liczba mikcji nocnych wzrasta z wiekiem. Wśród kobiet i mężczyzn w wieku 63 lat prawdopodobieństwo nokturii (rozumianej jako 2 lub więcej nocnych mikcji) wynosi ok. 30%. Wykorzystując strukturę ludności według wieku z *Bazy Demografia* [6] i piramidy ludności w 2016 roku [18] oszacowano rzeczywistą liczbę chorych w poszczególnych latach życia a następnie wyznaczono przeciętny wiek, medianę oraz pierwszy i trzeci kwartył wieku dla kobiet i mężczyzn. Należy zwrócić uwagę, że pomimo iż wskaźniki chorobowości w grupie kobiet są nieco niższe niż w grupie mężczyzn, to po uwzględnieniu różnic z długości życia kobiet i mężczyzn oszacowano, że w grupie chorych z nokturią jest ok. 56,6% kobiet i 43,4% mężczyzn. Wynika to z faktu, że najwyższe

wskaźniki chorobowości obserwuje się w wieku, którego dożywa więcej kobiet niż mężczyzn. W tabeli poniżej przedstawiono dane epidemiologiczne dla populacji docelowej:

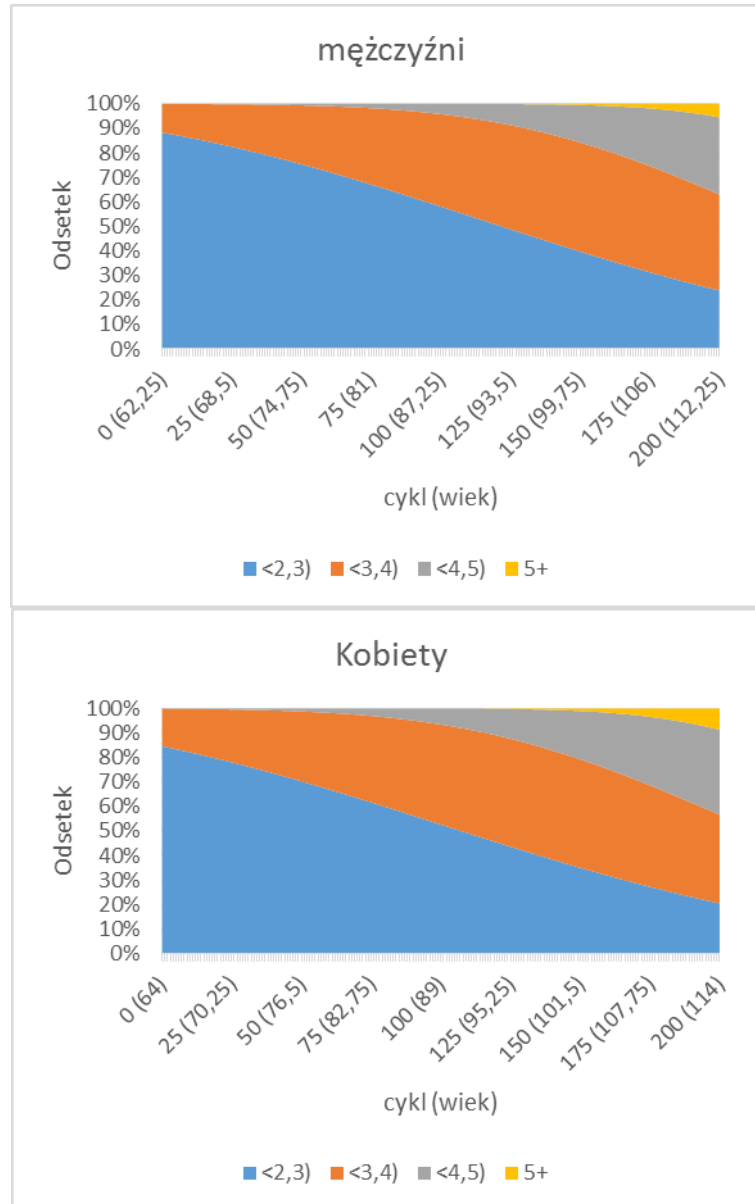
Tabela 2.
Parametry demograficzne w populacji docelowej

Parametr	Mężczyźni	Kobiety
Płeć (odsetek)	43,7%	56,3%
Przeciętny wiek chorych	60,53	64,21
Pierwszy kwartył wieku	50,00	53,00
Mediana wieku	61,25	64,25
Trzeci kwartył wieku	70,25	76,00

Przedstawione w powyższej tabeli dane demograficzne zostały wykorzystane w dalszych obliczeniach w celu modelowania prawdopodobieństw zdarzeń w czasie oraz kosztów. W analizie podstawowej przyjęto, że wiek początkowy kobiet i mężczyzn jest równy medianie wieku z populacji docelowej, a w analizie wrażliwości testowano pierwszy i trzeci kwartył.

W kolejnym etapie wyznaczono rozkład liczby mikcji u chorych (odrębny dla kobiet i mężczyzn) poczynając od wieku początkowego pod warunkiem, że chory ma co najmniej 2 nocne mikcje. W tym celu podzielono odsetki chorych w poszczególnych stanach przez łączny odsetek chorych, którzy mają co najmniej 2 nocne mikcje w każdym trzymiesięcznym okresie. Na wykresie poniżej przedstawiono teoretyczny rozkład mikcji u osób chorych na nokturię (≥ 2 nocne mikcje) w zależności od wieku w horyzoncie 50 lat (200 cykli). W poniższych obliczeniach nie uwzględniono jeszcze śmiertelności dlatego w horyzoncie 200 cykli chorzy osiągają wiek 112,5 lat (mężczyźni) i 114 lat (lat). Poniższe wykresy obrazują zatem tylko teoretyczną liczbę mikcji u chorych, przy założeniu, że dożyją oni tego wieku. W kolejnych etapach analizy ekonomicznej ta liczba zostaje skorygowana o długość życia i efekt zdrowotny technologii medycznych.

Rysunek 4.
Rozkład liczby mikcji u chorych na nokturię uwzględniony w analizie ekonomicznej



7.2.2. Zmiana liczby mikcji w wyniku podjętej interwencji

Na podstawie *Analizy klinicznej* [14] przyjęto, że stosowanie DDAVP umożliwia statystycznie istotną obniżkę liczby mikcji w stosunku do PLC. Do modelowania prawdopodobieństwa przejścia chorego pomiędzy stanami M0-M5 wykorzystano przeciętną zmianę liczby nocnych mikcji i jej odchylenie standardowe w populacjach mężczyzn i kobiet leczonych DDAVP i

BSC. W badaniach CS40 [45] i CS41 [55] nie podano wartości odchylenia standardowego, w związku z czym zaistniała konieczność przyjęcia dodatkowych założeń dla tych parametrów. Odchylenia standardowe w badaniu CS29 [56] zawierały się w przedziale od 1,01 do 1,30 natomiast w badaniu CS36 [59] w przedziale od 0,47 do 1,09. W badaniu CS29 było łącznie 298 pacjentów podczas gdy w badaniu CS36 tylko 41 pacjentów. Różnica w liczebności prób w tych badaniach wydaje się wyjaśniać większe odchylenia standardowe w drugim badaniu. W badaniach CS40 i CS41 łącznie uwzględniono 522 pacjentów, można zatem przypuszczać, że poszczególne odchylenia standardowe będą leżeć w przedziale od 0,47 do 1,3.

Najpierw oszacowano przeciętną wariancję dla badań CS29 i CS36 korzystając z poniższej własności wariancji:

$$D^2(aX + bY) = a^2D^2(X) + b^2D^2(Y)$$

Gdzie, a, b są stałymi, X, Y są zmiennymi losowymi. Następnie oszacowano wariancje w badaniach CS40 i CS41 ($\bar{\sigma}_i^2$) zakładając, że będzie ona proporcjonalna do liczebności prób⁶.

$$\bar{\sigma}_i^2 = \frac{n_i - 1}{\bar{n}_i - 1} \sigma_i^2$$

Gdzie:

- ⊕ σ_i^2 – przeciętna wariancja z badań CS29 i CS36 w i-tej próbie
- ⊕ n_i – łączna liczba chorych w badaniach CS29 i CS36 w i-tej próbie
- ⊕ \bar{n}_i – liczba chorych w badaniach CS40 i CS41 w i-tej próbie

W tabeli poniżej przedstawiono obliczenia poszczególnych miar efektów zdrowotnych.

Tabela 3.
Efekty zdrowotne w poszczególnych badaniach

Płeć	Terapia	CS29			CS36			CS40-CS41		
		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD*	N
Mężczyźni	DDAVP	-1,1	1,3	77	-1,4	0,5	10	-1,3	1,0	119

⁶ Biorąc pod uwagę, że poszczególne obserwacje są niezależne od siebie (są to dane różnych pacjentów) to zwiększenie liczby obserwacji skutkuje zmniejszeniem wariancji.

Płeć	Terapia	CS29			CS36			CS40-CS41		
		Średnia	SD	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD*	N
	BSC	-0,8	1,1	90	-0,2	1,1	11	-0,9	0,8	142
Kobiety	DDAVP	-1,2	1,1	65	-1,8	0,7	9	-1,5	0,7	133
	BSC	-0,9	1,0	66	-1,1	0,5	11	-1,2	0,7	128

*wartości estymowane na podstawie danych z badań CS29 i CS36

Powyższa tabela pokazuje, że zmiana liczby mikcji obserwowana w poszczególnych badaniach jak również odchylenia standardowe są do siebie zbliżone. W związku z powyższym wyznaczono przeciętny efekt zdrowotny jako średnią ważoną liczebnościami prób w poszczególnych badaniach i odchylenia standardowe. Wartości uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 4.
Przeciętne efekty zdrowotne na podstawie badań CS29, CS36, CS40 i CS41

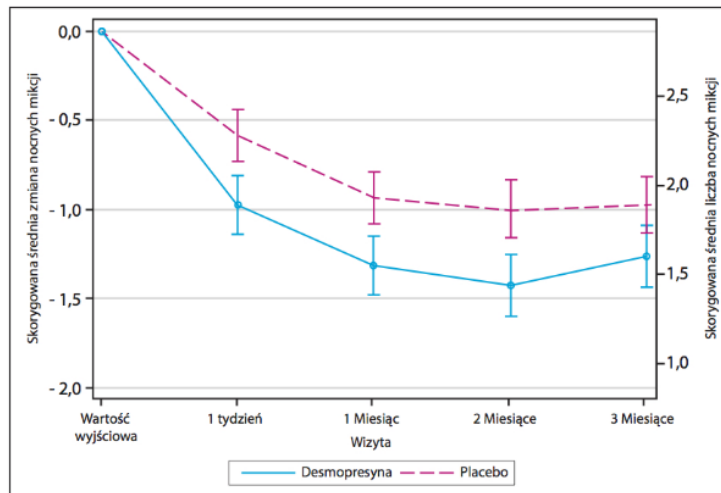
Płeć	Terapia	Średnia	SD
Mężczyźni	DDAVP	-1,21	0,75
	BSC	-0,83	0,63
Kobiety	DDAVP	-1,40	0,56
	BSC	-1,12	0,53

Należy zwrócić uwagę, że okres obserwacji w badaniach CS29 i CS36 wynosił tylko 1 miesiąc, natomiast w badaniach CS40 i CS41 wynosił 3 miesiące. W sytuacji gdy wynik zdrowotny zależy od czasu obserwacji w badaniu, np. czas przeżycia całkowitego wolny od progresji choroby, metaanaliza danych z badań o różnym czasie obserwacji nie byłaby możliwa. W analizowanym przypadku uznano, że chociaż metaanaliza danych z badań będzie ograniczeniem to jest dopuszczalna ze względu na charakter ocenianych punktów końcowych oraz mechanizm działania leku.

W *Charakterystyce produktu leczniczego Noqturina®* [10] przedstawiono wykres ilustrujący zmianę liczby nocnych mikcji po 1 tygodniu, 1 miesiącu, 2 miesiącach i 3 miesiącach u kobiet i mężczyzn w badaniach CS40 i CS41. Z wykresów wynika, że efekt zdrowotny leku Noqturina® po 1. i 3. miesiącach leczenia jest podobny. Można zatem przyjąć, że efekt zdrowotny mierzony po 1. miesiącu może reprezentować efektu w cyklu modelu. Analogiczne wnioski można wyciągnąć dla ramienia BSC. Poniżej przedstawiono jeden z wykresów znajdujących się w *Charakterystyce produktu leczniczego Noqturina®* (należy mieć na uwadze, że skala na osi poziomej wykresu nie jest liniowa).

Rysunek 4. Efekty zdrowotne w badaniu CS41

Rycina 2. Skojarzony pierwszorzędowy punkt końcowy: skorygowana średnia zmiana nocnych mikcji, w stosunku do wartości wyjściowej, podczas 3 miesięcy leczenia – (mężczyźni, CS41 pełna analiza)



Drugi argument, który przemawia wykonaniem metaanalizy, jest to mechanizm działania leku Noqturina®. Zgodnie z jego charakterystyką lek przyjmuje się przed snem i ze względu na proponowane małe specyficzne dawki aktywność przeciwdiuretyczna ogranicza się do snu nocnego. Eliminacja desmopresyny z organizmu następuje bardzo szybko, okres półtrwania desmopresyny w końcowej fazie eliminacji szacowany jest na 2,8 godziny. W związku z powyższym można przypuszczać, że efekt zdrowotny leku wynika z pojedynczej dawki, co oznacza, że okres obserwacji nie ma istotnego wpływu na ocenę wyniku zdrowotnego.

Trzeba jednak zauważyć, że powyższy wniosek jest osłabiony nieco faktem, że liczba mikcji po pierwszym tygodniu jest wyższa niż po pierwszym miesiącu, aczkolwiek inkrementalny efekt zdrowotny jest podobny w każdym z punktów odcięcia. Biorąc pod uwagę, że zmiana liczby mikcji w ciągu pierwszego miesiąca widoczna jest zarówno w ramieniu BSC jak i DDAVP można wnioskować, że różnice obserwowanych wyników zdrowotnych czasie wynikają z terapii behawioralnej niż z desmopresyny.

Należy przy tym podkreślić, że do modelowania częstości zdarzeń niepożądanych wykorzystano dane z badań CS40 i CS41, które trwały 3 miesiące. Takie podejście należy uznać za konserwatywne, gdyż dłuższy okres obserwacji oznacza większe prawdopodobieństwo zaobserwowania zdarzeń niepożądanych.

7.2.2.1. Wyznaczenie macierzy przejścia pomiędzy stanami modelu

W tabeli powyżej przedstawiono przeciętne efekty zdrowotne i ich odchylenia standardowe dla mężczyzn i kobiet stosujących DDAVP lub BSC. Model Markova wymaga przedstawienia efektów zdrowotnych w postaci prawdopodobieństwa zmiany stanu zdrowia. W związku z powyższym założono, że efekt zdrowotny dla poszczególnych podgrup pochodzi z rozkładu normalnego o podanych w powyższej tabeli parametrach. Takie założenie jest uzasadnione tym, że zmiana liczby mikcji może przyjmować zarówno wartości ujemne (co odpowiada zmniejszeniu liczby mikcji) jak i dodatnie (co odpowiada wzrostowi liczby mikcji) a rozkład normalny jest określony na całym zbiorze liczb rzeczywistych.

Ponadto wykorzystano założenie, że liczba mikcji w poszczególnych stanach M0-M4 pochodzi z rozkładu jednostajnego o granicach określonych w definicjach poszczególnych stanów (patrz Tabela 1), oraz z rozkładu wykładniczego w stanie M5.

Poniżej przedstawione zostaną obliczenia dla stanów M0-M4.

Liczba mikcji chorego (M) po zastosowaniu danej technologii medycznej jest zatem zmienną losową, wynoszącą:

$$M = U + ef$$

Gdzie:

U – liczba mikcji przed zastosowaniem technologii medycznej (rozkład jednostajny)

ef – zmiana liczby mikcji spowodowana zastosowaniem technologii medycznej (rozkład normalny)

Dla znanej początkowej liczby mikcji u^* można wyznaczyć dystrybuantę M ze wzoru:

$$P(M < m | U = u^*) = P(ef < m - U | U = u^*) = \Phi\left(\frac{(m - u^*) - \mu}{\sigma}\right)$$

Ponieważ liczba mikcji nocnych nie może przyjmować wartości mniejszych od 0. W związku z tym należy skorzystać ze wzoru na prawdopodobieństwo warunkowe:

$$P(M < m | M > 0, U = u^*) = \frac{P(M < m \wedge M > 0 | U = u^*)}{1 - P(M < 0 | U = u^*)}$$

$$= \frac{P(M < m | U = u^*) - P(M < 0 | U = u^*)}{1 - P(M < 0 | U = u^*)}$$

Jeżeli jednak U jest zmienną losową z rozkładu jednostajnego określonego na przedziale $(a, a+1)$ wówczas wyznaczenie dystrybuanty M wymaga rozwiązania poniższej całki:

$$P(M < m | M > 0, a < U < a + 1) = \int_a^{a+1} \frac{\phi\left(\frac{(m-u)-\mu}{\sigma}\right) - \phi\left(\frac{-u-\mu}{\sigma}\right)}{1 - \phi\left(\frac{-u-\mu}{\sigma}\right)} du$$

Rozwiązanie tej całki nie jest możliwe metodami analitycznymi w związku z czym zastosowano jej przybliżenie numeryczne, metodą trapezów dla stanów M0-M4 i metodą iloczynu prawdopodobieństw dla stanu M5. Obie metody opisano w rozdziale 17.2.1.

Niech $P(m, a)$ oznacza $P(M < m | M > 0, a < U < a + 1)$, wówczas prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stanu M_a do stanu M_m dane jest wzorem:

$$\begin{cases} P(m, a) \Leftrightarrow a = 0 \\ P(m, a + 1) - P(m, a) \Leftrightarrow 0 < a < 5 \\ 1 - P(m, a) \Leftrightarrow a \geq 5 \end{cases}$$

W tabelach poniżej przedstawiono macierze przejścia dla mężczyzn i kobiet stosujących DDAVP lub BSC:

Tabela 5.
Macierze przejścia dla mężczyzn

Stan początkowy		Mężczyźni					
		Stan końcowy					
		<0,1)	<1,2)	<2,3)	<3,4)	<4,5)	5+
DDAVP	<0,1)	93,0%	6,9%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	<1,2)	72,7%	25,1%	2,2%	0,0%	0,0%	0,0%
	<2,3)	32,9%	47,6%	17,8%	1,6%	0,0%	0,0%
	<3,4)	5,3%	30,7%	45,2%	17,1%	1,6%	0,0%
	<4,5)	0,2%	5,2%	30,7%	45,2%	17,1%	1,6%
	5+	0,0%	0,2%	5,6%	30,5%	42,0%	21,7%
BSC	<0,1)	93,3%	6,7%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	<1,2)	63,6%	33,4%	3,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	<2,3)	16,3%	51,9%	29,1%	2,7%	0,0%	0,0%
	<3,4)	0,8%	16,1%	51,4%	28,9%	2,7%	0,0%
	<4,5)	0,0%	0,8%	16,1%	51,4%	28,9%	2,7%
	5+	0,0%	0,0%	0,9%	17,0%	48,5%	33,5%

Dane w powyższej tabeli wskazują, że mężczyźni w stanach M2-M3 leczenia DDAVP mają większe prawdopodobieństwo przejścia do stanu M0 niż leczenia BSC, jak również niższe prawdopodobieństwo pozostania w obecnym stanie zdrowia i niższe prawdopodobieństwo progresji do stanu M4. Jest to szczególnie istotna informacja, ponieważ większość analizowanych pacjentów będzie znajdować się w tych stanach.

Tabela 6.
Macierze przejścia dla kobiet

Stan początkowy		Kobiety					
		Stan końcowy					
		<0,1)	<1,2)	<2,3)	<3,4)	<4,5)	5+
DDAVP	<0,1)	99,1%	0,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	<1,2)	88,7%	11,2%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	<2,3)	42,1%	50,1%	7,7%	0,1%	0,0%	0,0%
	<3,4)	4,0%	39,7%	48,6%	7,6%	0,1%	0,0%
	<4,5)	0,0%	4,0%	39,7%	48,6%	7,6%	0,1%
	5+	0,0%	0,0%	4,4%	40,0%	43,4%	12,1%
BSC	<0,1)	98,6%	1,4%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	<1,2)	81,2%	18,4%	0,4%	0,0%	0,0%	0,0%
	<2,3)	26,0%	58,4%	15,3%	0,3%	0,0%	0,0%
	<3,4)	1,1%	25,5%	57,9%	15,2%	0,3%	0,0%
	<4,5)	0,0%	1,1%	25,5%	57,9%	15,2%	0,3%
	5+	0,0%	0,0%	1,2%	26,9%	52,4%	19,5%

Wnioski dla kobiet są analogiczne jak w przypadku populacji mężczyzn.

Liczbę pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia oszacowano mnożąc w każdym cyklu rozkład liczby mikcji w zależności od wieku (patrz Rysunek 4) przez macierz przejścia odpowiednią dla danej płci i technologii medycznej. Ponadto w obliczeniach uwzględniono ryzyko wystąpienia hiponatremii i zgonu opisane w kolejnych rozdziałach.

7.2.3. Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii

Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii oszacowano na podstawie badań CS40 [45] i CS41 [55]. Długość okresu obserwacji w badaniach wynosi 3 miesiące w związku z czym przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii na cykl jest równe odsetkowi pacjentów z hiponatremią. W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie wartości:

Tabela 7.
Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii na cykl

Płeć	Technologia medyczna	ciężka	umiarkowana	łagodna	Ogółem
Mężczyźni	DDAVP	1,5%	0,3%	12,7%	14,5%

Płeć	Technologia medyczna	ciężka	umiarkowana	łagodna	Ogółem
	BSC	0,0%	0,0%	2,4%	2,4%
Kobiety	DDAVP	0,0%	2,9%	8,0%	10,9%
	BSC	0,3%	0,0%	2,8%	3,2%

7.2.4. Prawdopodobieństwo zgonu

Prawdopodobieństwo zgonu oszacowano na podstawie tablic trwania życia za rok 2015 z *Bazy demografia* [6] Głównego Urzędu Statystycznego oraz publikacji *Asplund 1999* [5].

Nokturia nie prowadzi bezpośrednio do zgonu, jednak pośrednio może mieć znaczny wpływ na umieralność, co wykazano w wielu badaniach klinicznych. Wyniki badania *Asplund 1999* [5] pokazują, że co najmniej trzy epizody nokturii zwiększają ryzyko zgonu w okresie 54 miesięcy u osób w podeszłym wieku: mężczyzn 1,9 razy i u kobiet 1,3 razy. Brak snu wtórny do nokturii może zwiększać ryzyko zachorowalności na depresję, choroby wieńcowe i cukrzycę, a także może zwiększać ryzyko umieralności [63].

Z *Bazy demografia* zaczerpnięto prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku w populacji generalnej (q_{GEN}) dla mężczyzn i kobiet.

Przyjęto, że prawdopodobieństwo zgonu u chorych, którzy mają do 2 mikcji nocnych włącznie odpowiada populacji generalnej natomiast w przypadku chorych, którzy mają co najmniej 3 mikcje nocne, wykorzystując ryzyko względne (RR^7) dla mężczyzn i kobiet z publikacji *Asplund 1999*. Ryzyko zgonu w tej grupie opisują równanie:

$$q_{\geq 3 \text{ mikcje}} = q_{GEN} \cdot RR$$

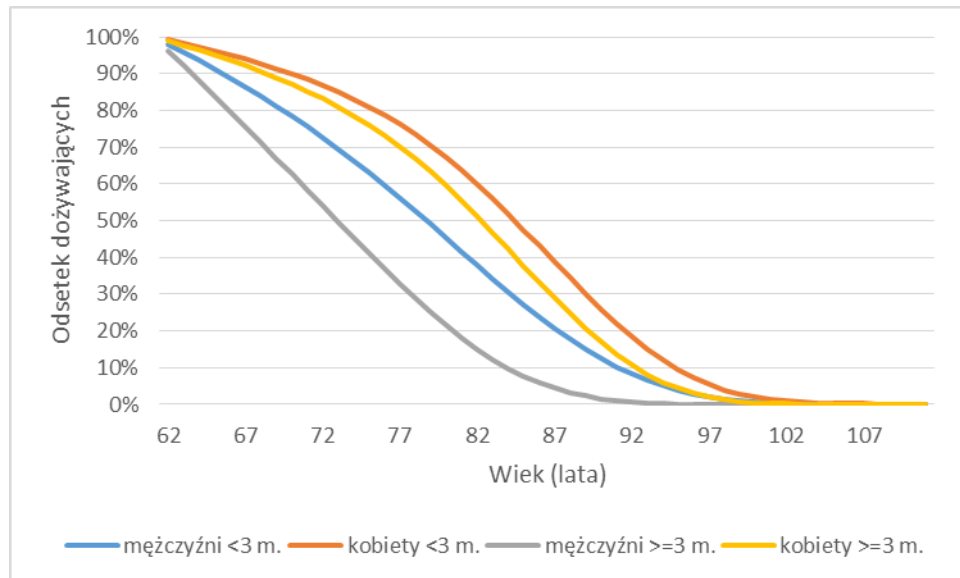
Prawdopodobieństwo zgonu na cykl (tj. kwartał) wyznaczono przy założeniu stałej umieralności w ciągu roku, ze wzoru:

$$q_{cykl} = 1 - \exp[\ln(1 - q_{rok}) \cdot 0,25]$$

Na wykresie poniżej przedstawiono estymowane krzywe przeżycia całkowitego w populacji docelowej w zależności od liczby mikcji, uzyskane za pomocą wyznaczonych powyżej prawdopodobieństw zgonu i współczynników hazardu.

⁷ ang. *risk ratio*

Rysunek 5.
Przeżycie całkowite chorych w populacji docelowej



Powyższy wykres pokazuje, że najdłuższe przeżycie całkowite cechuje kobiety, które mają mniej niż 3 mikcje nocne. Drugie najdłuższe przeżycie całkowite cechuje kobiety, które mają 3 lub więcej nocnych mikcji. Przeżycie całkowite mężczyzn, mających poniżej trzech mikcji nocnych jest nieznacznie niższe. Najgorsze przeżycie całkowite występuje u mężczyzn, którzy mają ponad 3 nocne mikcje.

Prawdopodobieństwo zgonu na cykl (tj. kwartał) wyznaczono przy założeniu stałej umieralności w ciągu roku, ze wzoru:

$$q_{cykl} = 1 - \exp[\ln(1 - \overline{q}_{mk}) \cdot 0,25]$$

7.3. Modelowanie ryzyka złamań i urazów

W tabeli poniżej przedstawiono dane z publikacji *Skalska 2012*, dotyczące ryzyka upadków i urazów osób starszych w ciągu ostatnich 12 miesięcy, pochodzące z badania ankietowego obejmującego na próbie 4920 osób w starszej populacji Polski.

Tabela 8.
Odsetek chorych zgłaszających upadki i urazy w ciągu 12 miesięcy w zależności od wieku

Grupa wiekowa	Osoby zgłaszające upadki	Osoby zgłaszające upadki z urazem
---------------	--------------------------	-----------------------------------

	mężczyźni	kobiety	Ogółem	mężczyźni i kobiety
55-59	11,7%	5,8%	10,40%	b.d.
Ogółem 65+	19,7%	26,8%	23,10%	40,9%
65-69	15,0%	8,9%	12%	46,7%
70-74	19,3%	10,4%	14,70%	44,4%
75-79	24,9%	14,3%	19,30%	36,7%
80-84	30,6%	23,1%	26,60%	40,3%
85-89	35,4%	28,2%	31,50%	39,7%
90+	37,3%	34,4%	35,90%	41,4%

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że ryzyko upadku wzrasta z wiekiem, jednak ryzyko odniesienia urazów podczas upadków jest względnie stałe, znajduje się w przedziale od 36,7% do 46,7% i w grupie osób powyżej 65 r.ż. wynosi przeciętnie 40,9%. W związku z powyższym oszacowano parametry funkcji opisującej ryzyko upadków w pięcioletnich przedziałach wiekowych⁸ oraz przyjęto stałe ryzyko odniesienia urazów niezależne od wieku.

Na podstawie wizualnej oceny danych uznano, że częstość upadków wzrasta nieliniowo. Biorąc także pod uwagę, że częstość upadków znajduje się w przedziale od 0 do 1 do prognozy wykorzystano model logitowy, który spełnia oba powyższe warunki. Model logitowy jest opisany równaniem:

$$\text{logit}(p_i) = x_i b + \varepsilon_i$$

Gdzie:

p_i – prawdopodobieństwo upadku

x_i – wektor zmiennych objaśniających:

- ⊕ stała równa 1,
- ⊕ przedział wiekowy: przyjmujący wartości całkowite, przy czym 0 odpowiada przedziałowi 55-59 lat, 1 – 60-64 lat, 2 – 65-69 lat itd.
- ⊕ płeć: równa 1 dla kobiet i 0 dla mężczyzn

b – wektor oszacowań parametrów modelu

⁸ Założono, że grupa 90+ obejmuje osoby w wieku od ukończenia 90 r.ż. do ukończenia 94 r.ż. włącznie.

ε_i – błąd losowy

W celu uzyskania oszacowania prawdopodobieństwa upadku należy wykonać następujące przekształcenie:

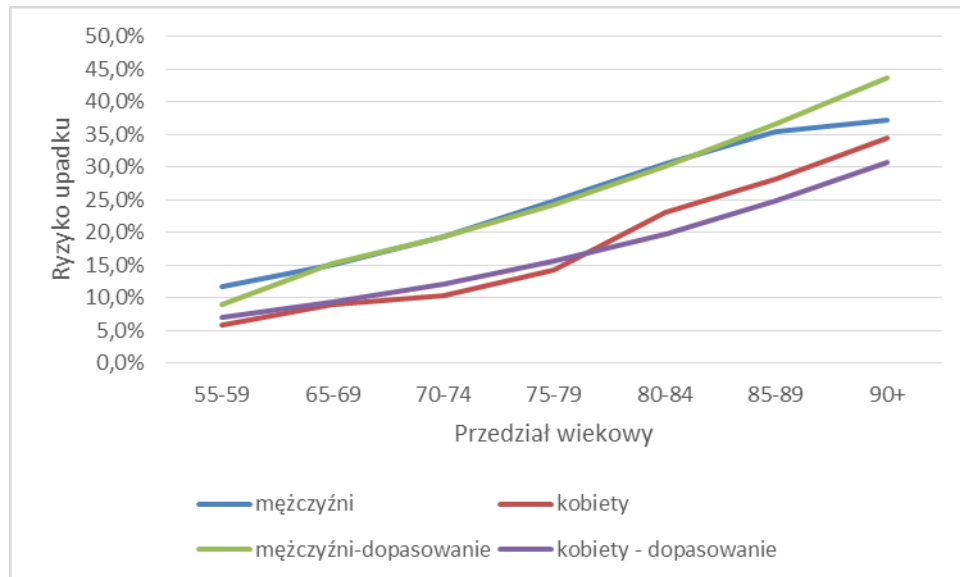
$$\hat{p}_i = \frac{\exp(x_i b)}{1 + \exp(x_i b)}$$

Tabela 9.
Oszacowania parametrów modelu ryzyka upadków

Parametr	Oszacowanie
Stała	-2,304
Płeć	-0,558
Wiek	0,293

Na poniższym wykresie przedstawiono dane empiryczne wraz z dopasowaniem.

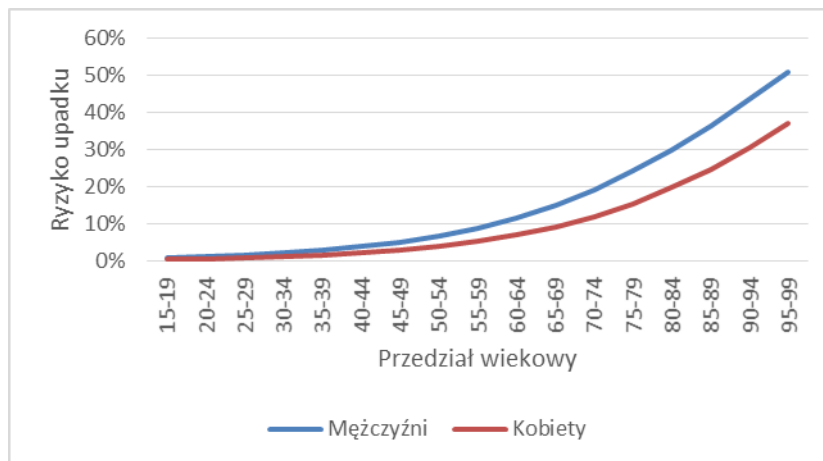
Rysunek 6.
Ryzyko upadków - dopasowanie prognoz do danych empirycznych



Wykres pokazuje, że oszacowane częstości bardzo dobrze odpowiadają danym empirycznym dla mężczyzn w przedziale od 55 do 89 r.ż. oraz dla kobiet w przedziale od 55 do 79 r.ż. Niewielkie odchylenia w grupie najstarszych chorych najprawdopodobniej nie będą miały wpływu na wynik analizy ponieważ liczebność tych kohort wiekowych jest niewielka.

Powyższy model wykorzystano do oszacowania ryzyka upadku w zależności od wieku w pięcioletnich interwałach od 15 r. ż. do 100 r.ż. Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki ekstrapolacji.

Rysunek 7.
Ryzyko upadków - dopasowanie prognoz do danych empirycznych



Zgodnie z oczekiwaniami ryzyko upadku w grupie najmłodszych chorych dąży do zera, co potwierdza wybór modelu logitowego i wiarygodność oszacowania. Ponadto, wynik ten zapewnia, że ewentualne koszty związane z urazami odniesionymi podczas upadków w grupie najmłodszych chorych będą niewielkie, co jest podejściem konserwatywnym.

W publikacji *Stewart 1992* [48] przedstawiono wartości OR⁹ odpowiadające wzrostowi prawdopodobieństwa upadku wynikającemu z liczby nocnych mikcji w 3 stanach, w związku z czym uwzględniono je w analizie podstawowej. Alternatywne dane przedstawiono także w publikacjach *Asplund 2006* [4] oraz *Nakagawa 2010* [34], jednak w obu publikacjach podano OR tylko dla jednego stanu (odpowiednio co najmniej 3 mikcji i co najmniej 2 mikcji) dlatego ze względu na niższą precyzję dane z tych źródeł uwzględniono w analizie wrażliwości.

Należy podkreślić, że wszystkie publikacje wskazują na znaczny wzrost ryzyka upadku wraz ze wzrostem liczby nocnych mikcji.

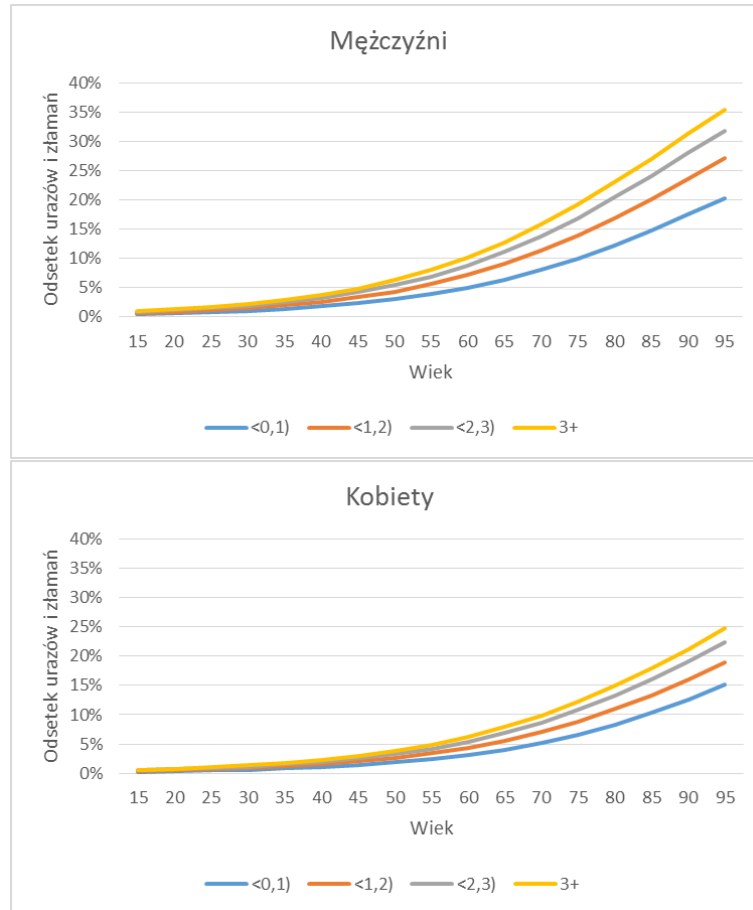
Tabela 10.
Wartość OR dla upadku w zależności od liczby nocnych mikcji

liczba nocnych mikcji	Stewart 1992	Asplund 2006	Nakagawa 2010
0	1	1	1
1	1,46	1	1
2-3	1,84	1	2,23
>3	2,15	1,80	2,23

Wykorzystując ryzyko upadków, stałe ryzyko odniesienia urazów w trakcie upadku oraz wartość OR upadku w zależności od liczby mikcji oszacowano przeciętne ryzyko urazu w stanach uwzględnionych w modelu.

⁹ ang. *odds ratio* – iloraz szans

Rysunek 8.
Ryzyko urazów i złamań w zależności od liczby mikcji i wieku

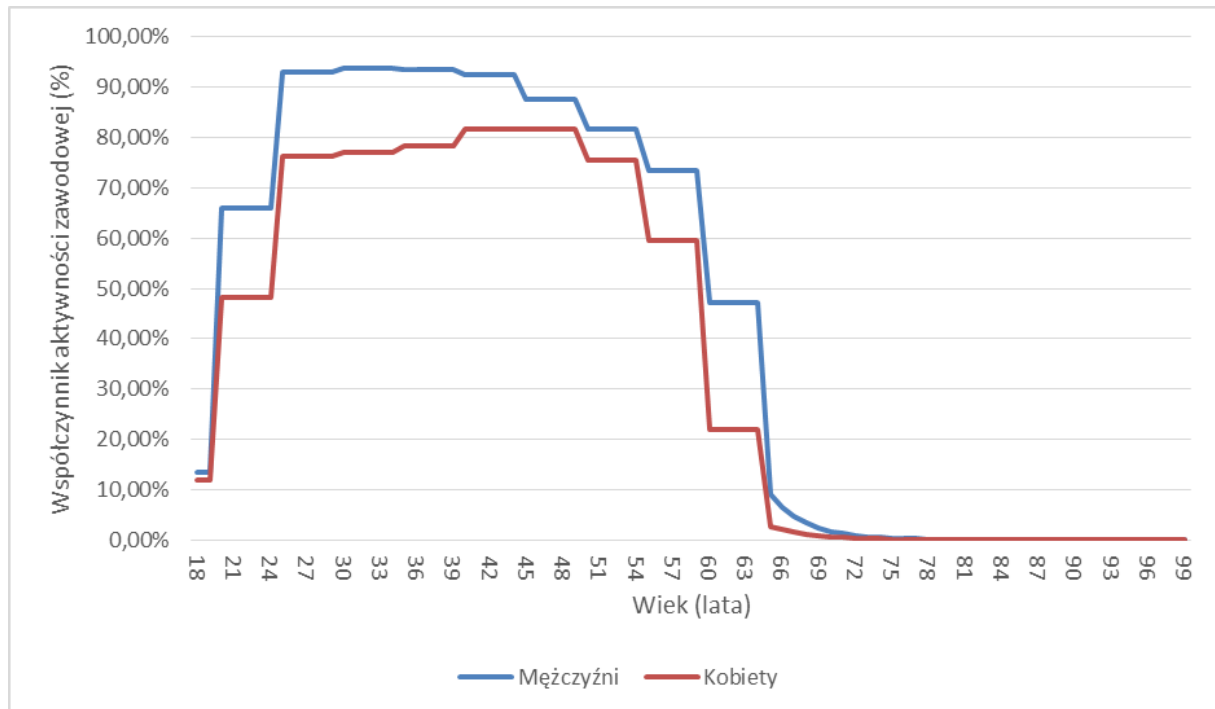


7.4. Modelowanie aktywności zawodowej

W celu oszacowania kosztów pośrednich (tj. kosztów utraconej produktywności) wyznaczono odsetek chorych aktywnych zawodowo w zależności od wieku. Następnie przy jego pomocy zważono koszty utraconej produktywności w zależności od liczby mikcji, tak aby ponoszone były tylko przez chorych aktywnych zawodowo.

Wskaźnik aktywności zawodowej wyznaczono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego [18]. Dane dostępne dla przedziału wiekowego 18-64 zostały odczytane bezpośrednio z publikacji, a pozostałe wartości estymowane w programie Excel za pomocą formuły REGEXPW, która zwraca wartość dopasowania trendu wykładniczego. Na potrzeby prognozy przyjęto założenie, iż aktywność zawodowa kobiet i mężczyzn w wieku 99 lat jest równa 0%.

Rysunek 9.
Aktywność zawodowa kobiet i mężczyzn w zależności od wieku



Na podstawie powyższego wykresu widać, że tylko niewielki odsetek kobiet i mężczyzn w wieku początkowym uwzględnionym w analizie (patrz Tabela 2) jest aktywny zawodowo i szybko zbiega do zera.

Koszt utraconej produktywności wyznaczono w rozdziale 8.

7.5. Dyskontynuacja leczenia

W ramach badania ankietowego zapytano klinicystów o najczęstsze przyczyny dyskontynuacji leczenia. Na podstawie uśrednienia odpowiedzi ekspertów ustalono, że około 40% chorych przerywa leczenie z powodu niezadowolenia z jego efektów. Ponadto, zgodnie z *Chpl Noqturina[®]* stosowanie DDAVP należy przerwać w przypadku wystąpienia hiponatremii [10].

W związku z powyższym rozpatrzono dwa czynniki mające wpływ na długość leczenia:

- ⊕ brak skuteczności leczenia;
- ⊕ hiponatremia.

7.5.1. Dyskontynuacja z powodu braku skuteczności

W badaniach klinicznych CS40 [45] i CS41 [55] odsetek chorych przerywających leczenie wynosił od 1% do 13% i był wyższy w grupie kobiet (zarówno BSC jak i DDAVP) niż mężczyzn. W badaniach raportowano następujące przyczyny dyskontynuacji: wycofanie zgody, utrata kontaktu z pacjentem, działania niepożądane, złamanie protokołu i inne. Należy jednak zauważyć, że powyższe dane mogą nie odpowiadać praktyce klinicznej ponieważ chorzy biorący udział w badaniu mogą być silnie zmotywowani do jego ukończenia.

W badaniu ankietowym zapytano o to u ilu lekarzy chorzy przeciętnie zasięgaliby porady w związku z nokturią oraz z jakiego powodu nie kontynuują leczenia pod opieką lekarzy, do których zgłosili się wcześniej. [REDACTED]

[REDACTED]

Powyższy wniosek został odzwierciedlony w modelu ekonomicznym: **przyjęto, że wszyscy pacjenci, których liczba mikcji po zastosowaniu terapii utrzymuje się na poziomie 3 lub więcej przerywają leczenie.**

Uzasadnieniem powyższego założenia jest fakt, że:

- ⊕ Uznaje się, że nokturia uciążliwa dla chorego jest wówczas gdy występują co najmniej 2 nocne mikcje, jednakże, dla niektórych chorych z ciężką nokturią 2 nocne mikcje mogą stanowić nadal istotną poprawę stanu zdrowia¹⁰.
- ⊕ W naturalnym przebiegu choroby najczęściej występują pacjenci, których liczba mikcji mieści się w przedziale od 2 do 3 (patrz rozdział 7.2.1).

¹⁰ W badaniach CS40 i CS40 odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako obniżenie liczby mikcji o 33% a zatem pacjent z 3 nocnymi mikcjami odpowiada na leczenie w przypadku obniżenia liczby mikcji do 2.

- ⊕ Poziom graniczny liczby mikcji od której następuje dyskontynuacja, może być testowany w ramach analizy wrażliwości.

Modelowanie liczby mikcji opisano w rozdziale 7.2.2.

7.5.2. Dyskontynuacja z powodu hiponatremii

W analizie przyjęto, że stosowanie desmopresyny jest przerywane na czas leczenia hiponatremii. [REDACTED]

[REDACTED]¹¹. Świadczy to o tym, że decyzja wznowieniu leczenia DDAVP będzie najprawdopodobniej zależna od indywidualnych czynników, takich jak nasilenie hiponatremii, konieczność hospitalizacji lub jej brak, ogólny stan zdrowia i samopoczucie pacjenta. W związku z powyższym nie można wykluczyć, że niektórzy pacjenci będą trwale przerywać DDAVP z powodu hiponatremii, podczas gdy inni będą wracać do leczenia.

W celu wyznaczenia odsetka chorych przerywających leczenie z powodu hiponatremii posłużono się danymi z badań klinicznych CS40 [45] i CS41 [55], które dotyczyły i dyskontynuacji z powodu działań niepożądanych oraz częstości występowania tych działań u chorych. Rozwiązanie to jest dopuszczalne, ponieważ przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych wynika najprawdopodobniej ze stopnia nasilenia działań niepożądanych i będzie odpowiadać praktyce klinicznej.

Tabela 11.
Odsetek chorych przerywających leczenie po wystąpieniu hiponatremii

Parametr	DDAVP	BSC	Ogółem
Liczba chorych z hiponatremią	25	4	29
Liczba chorych którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych	5	1	6
Odsetek chorych przerywających leczenie po hiponatremii	20%	25%	21%

Prawdopodobieństwo wyznaczenia hiponatremii opisano w rozdziale 7.2.3.

¹¹ [REDACTED]

7.6. Jakość życia w modelu Markowa

7.6.1. Jakość życia związana z liczbą mikcji

Stany uwzględnione w modelu Markowa, wykorzystanym w analizie, wskazano w rozdziale 7.1. 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*).

Preferowaną przez AOTMiT (Wytyczne AOTMiT) oraz 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) [35]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest 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. Jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania *Kobelt 2003* [25], odnalezionego w ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdział 17).

Użyteczność w zależności od liczby mikcji opisuje równanie:

$$U = 0,8362 - (S \cdot 0,0265) + (G \cdot 0,0665)$$

Gdzie:

S – liczba nocnych mikcji

G – przyjmuje wartość 1 dla mężczyzn i 0 dla kobiet.

Użyteczności w stanach zdrowia w modelu oszacowano przyjmując wartość S równą przeciętnej liczbie mikcji tych stanach (patrz Tabela 1). Użyteczności uwzględnione w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Użyteczności uwzględnione w analizie (w przeliczeniu na rok)

Nazwa stanu	Kobiety	Mężczyźni
M0	0,823	0,889
M1	0,796	0,863
M2	0,770	0,836
M3	0,743	0,810
M4	0,717	0,783
M5	0,690	0,757
ZGON	0,000	0,000

7.6.2. Obniżka jakości życia wynikająca z hiponatremii

Hiponatremia jest jedynym zdarzeniem niepożądanym specjalnego zainteresowania dla desmopresyny, dlatego poświęcono mu oddzielny rozdział. **W modelu przyjęto, że jakość życia w stanie *Hiponatremia* będzie równa średniej arytmetycznej ze stanów M0-M5.** Uzasadnienie tego założenia przedstawiono poniżej:

Objawy hiponatremii zależą od nasilenia i szybkości zmniejszania się stężenia sodu w osoczu, obrzęku mózgu oraz od kierunku i wielkości zmian wolemii. Jeżeli stężenie sodu wynosi <120 mmol/l, to najczęściej występują: ból głowy, nudności i wymioty oraz zaburzenia orientacji (niekiedy z drgawkami) i śpiączka. Hiponatremia przebiegająca bezobjawowo jest hiponatremią przewlekłą [31].

Biorąc pod uwagę, że większość chorych, u których stwierdzono hiponatremię w badaniach CS40 i CS41 miało stężenie sodu powyżej 125 mmol/l. Pozwala to wnioskować, że objawy będą miały łagodniejszy charakter i ich wpływ na QALY będzie nieistotny.

Warto zaznaczyć, że sama desmopresyna nie wywołuje hiponatremii, ale zdarzenie to może zostać wywołane kiedy ilość przyjmowanych płynów przekracza ilość płynów oddawanych podczas diurezy, a diureza jest ograniczana przez desmopresynę. W związku z powyższym i tym, że poziom stężenia sodu u chorego jest regularnie monitorowany hiponatremia w nokturii nie ma charakteru przewlekłego i ustępuje po odstawieniu leku i ew. podaniu roztworu NaCl w warunkach ambulatoryjnych bądź szpitalnych. Mediana czasu hospitalizacji w ramach JGP¹² K26 *Zaburzenia wodno-elektrolitowe*, w ramach której może być rozliczane

¹² Jednorodna grupa pacjentów

leczenie hiponatremii w warunkach szpitalnych zgodnie wynosiła w 2016 roku 5 dni, natomiast dominanta 4 dni [50]. Należy podkreślić, że zgodnie z opinią ekspertów, hospitalizacja z powodu hiponatremii stosowana jest najczęściej w przypadku ciężkiej hiponatremii. Oznacza to, że opanowanie łagodniejszej hiponatremii prawdopodobnie potrwa krócej. Ponadto po opanowaniu hiponatremii chory może ponownie stosować DDAVP [14].

W związku z przejściowym i krótkotrwałym charakterem hiponatremii przyjęto, że nie będzie ona powodowała obniżki jakości życia istotnej z punktu widzenia analizy ekonomicznej. Kilkundniowe przerwanie leczenia może jednak spowodować wzrost liczby mikcji. Zgodnie z danymi z publikacji *Kobelt 2003* [30] przedstawionymi w rozdziale 7.6.1 jednostkowy wzrost liczby mikcji powoduje obniżkę użyteczności wynoszącą przeciętnie 0,0265 w ciągu roku. W związku z tym trwająca od 4 do 5 dni przerwa w leczeniu nokturii może spowodować ubytek QALY rzędu 0,00029-0,00036, co biorąc pod uwagę, że hiponatremia występuje tylko u niewielkiego odsetka chorych i w większości jest łagodna stanowi wartości zbyt małą by wpłynąć wyniki analizy i wnioskowanie.

Biorąc pod uwagę, że objawy łagodnej hiponatremii występującej u większości pacjentów mają łagodny charakter i ustępują po przerwaniu stosowania desmopresyny założenie, że użyteczność w stanie *Hiponatremia* jest średnią ze stanów M0-M5 jest konserwatywne, ponieważ oznacza to spadek użyteczności chorych odpowiadających na leczenie. W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności uwzględnione w modelu:

Tabela 13.
Użyteczności w stanie *Hiponatremia*

Nazwa stanu	Kobiety	Mężczyźni
Hiponatremia	0,757	0,823

Należy podkreślić, że leczenie w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych może trwać tylko kilka dni, a obniżona użyteczność obejmuje cały 3-miesięczny cykl modelowania.

7.6.3. Obniżka jakości życia wynikająca z urazów i złamań

W miarę starzenia się populacji osteoporoza staje się coraz częstszą przyczyną złamań. Wiąże się to z wysoką śmiertelnością, niepełnosprawnością, bólem oraz wysokimi kosztami leczenia. Jakość życia jest zależna od chorób współistniejących, stopnia mobilności, niezależności w wykonywaniu codziennych czynności oraz innych niedogodności związanych ze złamaniem. Szczególnie po złamaniu kości biodrowej nawet 42% starszych

pacjentów może doświadczyć uporczywego bólu 3-4 miesiące po zabiegu, a około jedna czwarta pacjentów, po okresie 6-12 miesięcy od urazu cierpi na ból o stopniu umiarkowanym do bardzo ciężkiego, co ma znaczący wpływ na ich jakość życia [13].

Modelowanie obniżki użyteczności spowodowanej urazami i złamaniami oparto na wynikach trzech publikacji *Abimanyiochom 2015* [1], *Lips 2010* [33] oraz *Borgstorm 2005* [7]

Badanie *Abimanyiochom 2015* przeprowadzono na mieszkańcach Australii powyżej 50 roku życia. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D badano zmiany jakości życia w przypadku różnych miejsc złamań. Dane otrzymane w badaniu przedstawia Tabela 14. Jakości życia po złamaniu.

Tabela 14.
Jakości życia po złamaniu.

Typ złamania	Przed złamaniem	Od razu po złamaniu	4 miesiące po złamaniu	12 miesięcy po złamaniu	18 miesięcy po złamaniu	Ubytek jakości życia
Wszystkie złamania	0,86	0,42	0,74	0,8	0,83	-0,06
Biodro	0,84	0,26	0,69	0,74	0,73	-0,1
Nadgarstek	0,9	0,58	0,82	0,88	0,9	-0,02
Kość ramienna	0,82	0,34	0,72	0,78	0,83	-0,04
Kostka	0,86	0,34	0,7	0,79	0,87	-0,07

Dodatkowo obliczono ubytek jakości życia po roku od złamania. Jak widać w powyższej tabeli wszystkie rodzaje złamań cechują się obniżką życia, z których do najpoważniejszych należą złamania biodra i kostki. Wszystkie złamania ogółem także charakteryzują się dosyć dużą obniżką w wysokości -0,06.

Publikacja *Lips 2010* przedstawia dane zebrane od 105 pacjentów ze złamaniem nadgarstka oraz 74 osób z grupy kontrolnej pochodzących z Amsterdamu, Belgii, Włoszech oraz Wielkiej Brytanii. Wartość kwestionariusza EQ-5D dla grupy kontrolnej wynosiła 0,85. Wartości jakości życia dla osób ze złamaniem nadgarstka w zależności od czasu jaki upłynął od złamania przedstawia Tabela 15.

Tabela 15.
Jakość życia po złamaniu nadgarstka

Typ złamania	Grupa kontrolna	Od razu po złamaniu	6 tygodni po złamaniu	3 miesiące po złamaniu	6 miesięcy po złamaniu	12 miesięcy po złamaniu

Złamanie nadgarstka	0,85	0,59	0,66	0,76	0,78	0,8
---------------------	------	------	------	------	------	-----

W badaniu *Borgstorm 2005* badaną grupę stanowiło 277 pacjentów ze złamaniem kości biodrowej oraz 276 pacjentów ze złamaniem kości nadgarstka. Dane dotyczące użyteczności zebrano za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

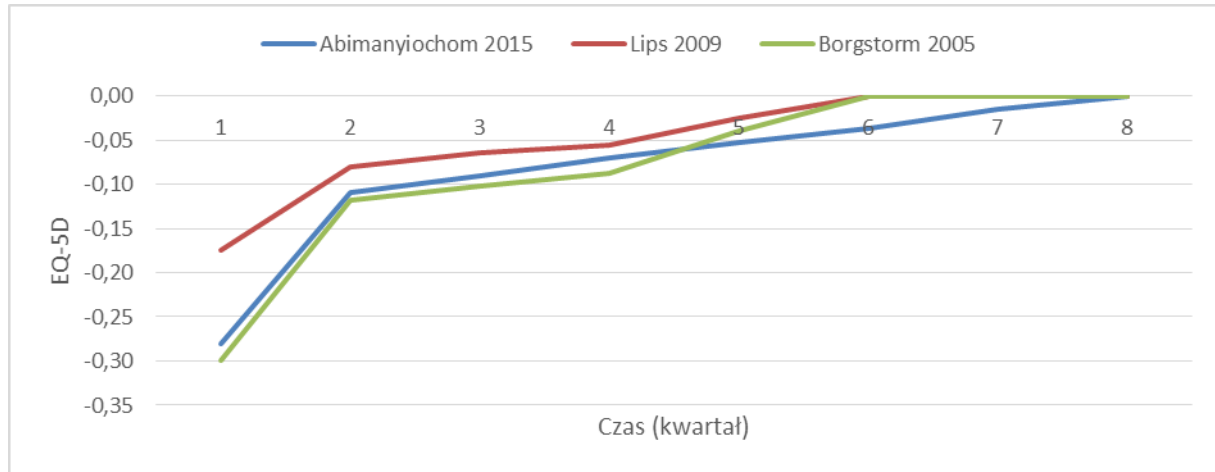
Tabela 16. Jakości życia w złamaniach nadgarstka i biodra.

Typ złamania	Przed złamaniem	Od razu po złamaniu	4 miesiące po złamaniu	12 miesięcy po złamaniu
Nadgarstek	0,89	0,56	0,82	0,86
Biodro	0,8	0,18	0,62	0,67

W przypadku badania *Lips 2010* obniżki wyznaczono jako różnicę pomiędzy grupą kontrolną a użytecznością po złamaniu. W przypadku publikacji *Abimanyiochom 2015* i *Borgstorm 2005* obniżki użyteczności wyznaczono jako różnicę pomiędzy użytecznością przed złamaniem, a użytecznością po złamaniu. Następnie uzupełniono brakujące dane za pomocą przybliżenia liniowego oraz zastosowano korektę połowy cyklu, w celu wyznaczenia przeciętnej użyteczności w 3 miesięcznym cyklu modelowania (np. zgodnie z danymi z publikacji *Abimanyiochom 2015* obniżka użyteczności od razu po złamaniu wyniosła 0,44 QALY/rok, a 4 miesiące po złamaniu 0,12 QALY/rok, w związku z czym do całego cyklu przypisano przeciętną wartość obniżki 0,28 QALY/rok).

Na wykresie poniżej przedstawiono zestawienie obniżek użyteczności z poszczególnych publikacji.

Rysunek 10.
Obniżki użyteczności wynikające ze złamań



W analizie podstawowej uwzględniono obniżki z publikacji *Abimanyiochom 2015*, ponieważ zawiera najdłuższy okres obserwacji (do 18 miesięcy po złamaniu, w porównaniu do 12 miesięcy w pozostałych publikacjach).

Na podstawie badania *Polsenior* [47] ustalono, że złamania zgłasza 23,6% chorych zgłaszających upadki z urazem. W związku z powyższym przyjęto, że obniżki użyteczności będą dotyczyć jedynie 23,6% przypadków urazów spowodowanych upadkami. W tabeli poniżej przedstawiono obniżki użyteczności skorygowane odsetkiem złamań.

Tabela 17. Obniżki użyteczności spowodowane złamaniami uwzględnione w analizie podstawowej

Cykl (kwartał) od złamania	Średnia roczna obniżka użyteczności spowodowana złamaniem	Średnia roczna obniżka użyteczności ważona odsetkiem złamań
1	-0,28	-0,07
2	-0,11	-0,03
3	-0,09	-0,02
4	-0,07	-0,02
5	-0,05	-0,01
6	-0,04	-0,01
7	-0,02	0,00
8	0,00	0,00

7.7. 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.

8. Analiza kosztów

W zależności od zastosowanej perspektywy badawczej, w analizie uwzględniono koszty, odpowiadające zużyciu wszystkich istotnych zasobów wynikających z zastosowania się pacjenta 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) także koszty społeczne: koszt utraconej produktywności.

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

- ⊕ koszty desmopresyny;
- ⊕ koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- ⊕ koszt zdarzeń niepożądanych, w tym:
 - ⊕ koszt hiponatremii;
 - ⊕ koszt złamań i urazów.

Ponadto w perspektywie społecznej uwzględniono dodatkowo koszty utraconej produktywności obejmujące: koszt utraconego PKB z powodu śmiertelności oraz koszt utraconych zarobków z powodu zmniejszonej produktywności.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Do kategorii kosztów nieróżniących zaliczono, koszt leków przyjmowanych przez chorych z nokturią w związku ze współistniejącymi chorobami, także związanymi z oddawaniem moczu, przykładowo: solifenacyna, furosemid, amitryptylina i inne. Należy podkreślić, że leki te były wskazane przez ekspertów klinicznych, jako stosowane przez chorych z nokturią.

Jednakże leki te nie są refundowane w analizowanym wskazaniu, w związku z czym płatnik publiczny nie ponosi ich kosztu. Ponadto, leki te są najprawdopodobniej są stosowane w związku z chorobami współistniejącymi (eksperci kliniczni wskazali że w populacji docelowej powszechne są różne choroby układu moczowego) w związku z czym refundacja desmopresyny nie wpłynie na ich zużycie. W związku z powyższym kwalifikacja tych kosztów do kategorii kosztów nieróżniących jest uzasadniona.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ oraz *Obwieszczenie MZ w sprawie wykazu leków refundowanych* [37]. Cenę jednostkową desmopresyny uzyskano od Zamawiającego [12].

Koszt świadczeń rozliczanych przez NFZ na podstawie umów w rodzaju leczenie szpitalne (SZP), ambulatoryjna opieka specjalistyczna (AOS) przyjęto zgodnie z *Zarządzeniami Prezesa NFZ nr. 73/2017/DSOZ (SZP)* [62] oraz *62/2017/DSOZ (AOS)* [61] uwzględniając wyceny obowiązujące od 1 października 2017 roku. W tabeli poniżej przedstawiono koszty świadczeń ujętych w analizie:

Tabela 18.

Koszt świadczeń realizowanych w ramach AOS oraz SZP na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ

Rodzaj umowy	Kod produktu/grupy	Nazwa produktu/grupy	Cena produktu (PLN)
SZP	H62E	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż. *	8 314
SZP	H62F	Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż. *	5 325
SZP	H63	Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej *	3 842
SZP	H64	Mniejsze złamanie lub zwichnięcia *	1 692
SZP	K26	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	1 514
AOS	Z10	Wlew dożylny innej substancji leczniczej	65
AOS	W02	W02 Świadczenie receptowe	9,0

Rodzaj umowy	Kod produktu/grupy	Nazwa produktu/grupy	Cena produktu (PLN)
AOS	W11	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,0
AOS	W12	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,0

8.1. Desmopresyna

Obecnie desmopresyna (Noqturina®) nie jest finansowana w analizowanym wskazaniu. W analizie, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy [REDACTED]. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w odrębnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 17.5.

Cenę zbytu netto desmopresyny otrzymano od Zamawiającego. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową oraz cenę detaliczną leku (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [52]. Założono, że desmopresyna będzie refundowana w odrębnej, nowej grupie limitowej, w której lek *Noqturina®*, 50µg, *liofilizat doustny 30* będzie wyznaczać podstawę limitu finansowania.

Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Noqturina®* jedna dawka leku *Noqturina®*, 25µg, *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD¹³ w populacji kobiet a jedna dawka leku *Noqturina®*, 50µg, *liofilizat doustny 30* odpowiada 1 PDD w populacji mężczyzn [10]. Ze względu na fakt, że postać leku nie umożliwia dzielenia dawek, do obliczeń przyjęto różne PDD dla leków przeznaczonych dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 25 µg i 50 µg). Rozwiązanie to gwarantuje, że dopłaty świadczeniobiorcy do obu prezentacji będą jednakowe oraz niskie ([REDACTED]).

Tabela 19.
Charakterystyka cenowa leku Noqturina® (desmopresyna)

¹³ ang. *prescribed daily dose* – najczęściej przepisywana dawka dobową

CZN – cena zbytu netto, UCZ – urzędowa cena zbytu, CH – cena hurtowa, CD – cena detaliczna

[Redacted content]

W tabeli poniżej przedstawiono koszt desmopresyny w przeliczeniu na cykl w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej oraz w wersjach z uwzględnieniem RSS i bez uwzględnienia RSS.

Tabela 20.
Koszt desmopresyny (PLN) w przeliczeniu na cykl (kwartał)

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.1.1. Uzasadnienie wyznaczenia limitu finansowania w oparciu o PDD

Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Noqturina[®]* dawkowanie leku Noqturina[®] jest inne w przypadku mężczyzn i inne w przypadku kobiet. Mężczyźni powinni stosować lek w dawce 50 µg, a kobiety w dawce 25 µg na dobę. Powyższy schemat dawkowania został potwierdzony przez trzech ekspertów klinicznych (oświadczenia złożone przez ekspertów klinicznych zamieszczono w *Analizie problemu decyzyjnego* [14]). Różnica w dawkowaniu wynika z większej wrażliwości kanalików nerkowych na wazopresynę i jej analogi u kobiet niż u mężczyzn. Większa wrażliwość na wazopresynę skutkuje efektywniejszym zagęszczaniem moczu poprzez nasilanie zwrotnego wchłaniania wody w kanalikach nerkowych. W przypadku mężczyzn stosowana będzie prezentacja z dawką 50 µg w jednym liofilizacie, w przypadku kobiet prezentacja z dawką 25 mcg w liofilizacie. **Są to dawki leku równoważne dla chorych. W ten sposób lek Noqturina[®] w dawce 50 µg, 30 sztuk zawiera 30 dobowych dawek leku, lek Noqturina[®] w dawce 25 µg, 30 sztuk zawiera 30 dobowych dawek leku**, przy czym postać leku – liofilizat doustny, nie umożliwia dzielenia dawek, co wyklucza możliwość stosowania przez kobiety leku Noqturina[®] 50 µg w podzielonej dawce. Należy jednak zauważyć, że skuteczność desmopresyny u kobiet i mężczyzn jest zbliżona pomimo stosowania mniejszej dawki przez kobiety, natomiast profil bezpieczeństwa jest lepszy u kobiet – hiponatremia występowała rzadziej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 10,9% i 14,5%). Podmiot odpowiedzialny zaproponował zatem jednakową cenę za opakowanie przeznaczone dla kobiet i opakowanie przeznaczone dla mężczyzn.

Koszt leku Noqturina[®] dla płatnika publicznego wyznaczono zakładając różne PDD dla leków przeznaczonych dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio 25 µg i 50 µg), pomimo że DDD dla desmopresyny stosowanej podjęzykowo zostało określone przez WHO na poziomie 240 µg¹⁴ [51]. Zgodnie z art. 15 ust. 14 *Ustawy o refundacji* w przypadku, gdy DDD jest niższe od najczęściej stosowanej dobowo dawki leku (PDD) podstawę limitu minister właściwy do spraw zdrowia może wyznaczyć na podstawie PDD. *Takie podejście pozwoli na uniknięcie różnic w odpłatności w przypadku leczenia kobiet i mężczyzn, a w konsekwencji na uniknięcie dyskryminacji cenowej jednej z tych grup pacjentów.*

W tabeli poniżej przedstawiono wysokość limitów finansowania leku *Noqturina[®]* wyznaczonych na podstawie DDD.

Tabela 21.
Charakterystyka cenowa leku Noqturina[®] (desmopresyna) wyznaczona w oparciu o DDD

*poziom odpłatności wyznaczony w oparciu o DDD nie jest właściwy, patrz akapit poniżej

W wyniku wyznaczenia cen leku w oparciu o DDD powstaje znaczna rozpiętość w dopłatach świadczeniobiorcy do opakowania kobiet i mężczyzn.

[Redacted text]

Uwzględniając DDD równe 240 µg, opakowanie leku *Noqturina[®]* 50 µg zawiera 6,25 DDD natomiast opakowanie leku *Noqturina[®]* 25 µg zawiera tylko 3,125 DDD, co teoretycznie sugeruje, że mężczyzna potrzebuje ok. 5 opakowań na miesiąc a kobieta ok. 10 opakowań.

¹⁴ DDD desmopresyny zostało ustalone dla moczówki prostej a nie dla nokturii.

[Redacted text block]

Powyższa analiza pokazuje, że wyznaczenie cen leku Noqturina® w oparciu o DDD nie jest właściwe, gdyż prowadzi do dyskryminacji cenowej kobiet, tzn. zmusza je do ponoszenia wyższego kosztu za taką samą terapię w stosunku do mężczyzn. Należy także zauważyć, że koszt świadczeniobiorcy ponoszony przez kobiety jest nawet wyższy niż w przypadku rozwiązania zastosowanego w analizie ekonomicznej (patrz Tabela 19).

Alternatywnym rozwiązaniem jest przyjęcie jednakowego PDD, 50 µg dla obu opakowań. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę cenową leku *Noqturina*® wyznaczonych przy założeniu jednakowego PDD (50 µg).

Tabela 22.
Charakterystyka cenowa leku Noqturina® (desmopresyna) wyznaczona w oparciu o jednakowe PDD (50 µg)

[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 text block]

Jest to nietypowa sytuacja, że dwa opakowania leku stosowanego w tym samym wskazaniu kwalifikują się do różnych poziomów odpłatności. W związku z powyższym w tabeli

pokazano wysokość dopłaty świadczeniobiorcy dla obu wariantów. W obu wariantach powstaje duża rozpiętość dopłat świadczeniobiorcy.

Ostatni wariant, który należy przeanalizować dotyczy przyjęcia PDD, 25 µg dla obu opakowań. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę cenową *Noqturina*[®] wyznaczonych przy założeniu jednakowego PDD (25 µg).

Tabela 23.

Charakterystyka cenowa leku Noqturina[®] (desmopresyna) wyznaczona w oparciu o jednakowe PDD (25 µg)

■	■	■	■	■	■	+	■	+
■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■

Z tabeli powyżej wynika, że powyższy wariant cenowy wygląda analogicznie do przykładów analizowanych powyżej. W związku z powyższym w analizie uznano, że ceny leku *Noqturina*[®] powinny zostać skalkulowane w oparciu o różne PDD (patrz Tabela 19). Taki model polityki cenowej (tzw. „flat price”) tzn. przyjęcie jednakowej ceny za tabletkę produktu leczniczego (niezależnie od dawki) zagwarantuje brak dyskryminacji jednej płci z uwagi na indywidualne dopasowanie dawki (co mogłoby wystąpić w przypadku ceny liniowej w stosunku do zawartości substancji czynnej lub limitu finansowania wyznaczonego w oparciu o DDD). Podmiot odpowiedzialny podaje we wniosku, że taki model finansowania został zaakceptowany w wielu krajach. Z perspektywy płatnika publicznego jednakowa cena leku za tabletkę niezależnie od dawki ułatwia kontrolę kosztów terapii przy jednoczesnym równym dostępie pacjentów do skutecznej dawki. Powyższe wnioski są spójne z obserwacjami autorów publikacji *Lexchin 2009* [32]. Z przeprowadzonej przez nich analizy leków refundowanych w Kanadzie wynika, że w przypadku przyjęcia jednakowych cen za tabletkę wydatki płatnika były zarówno niższe jak i bardziej przewidywalne niż w przypadku leków których cena była proporcjonalna w stosunku do zawartości substancji czynnej.

Należy także podkreślić, że mechanizm jednakowej ceny jest stosowany w aktualnej praktyce refundacyjnej. Zgodnie z *Obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków*

refundowanych [37] obecnie w ramach programów lekowych zidentyfikowano 4 przypadki oraz w tzw. listy aptecznej zidentyfikowano 26 przypadków technologii medycznych wycenionych zgodnie z opisanym mechanizmem („flat price”). W tabeli poniżej zaprezentowano niektóre zidentyfikowane leki refundowane dostępnych w aptece na receptę¹⁵.

Tabela 24.

Leki refundowane dostępne w aptece na receptę wycenione zgodnie z modelem „flat price”

Nazwa, postać oraz substancja czynna	Zawartość opakowania	Dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania
Candepres HCT [®] , tabl. (candesartanum cilexetilum + hydrochlorothiazidum)	28 szt.	32+12,5 mg	39,96	50,54
		32+25 mg		
Carzap HCT [®] , tabletki (candesartanum cilexetilum + hydrochlorothiazidum)	28 tabl.	32+12,5 mg	39,42	49,97
		32+25 mg		
Karbicombi [®] , tabl. powł. (candesartanum cilexetilum + hydrochlorothiazidum)	28 szt.	32+12,5 mg	47,84	55,00
		32+25 mg		
Indivina [®] , tabl. (estradiolum + medroxyprogesteronum)	28 szt. (1 blist.po 28 szt.)	1+2,5 mg	28,25	13,69
		1+5 mg		
		2+5 mg		
Estalis [®] , system transdermalny (estradiolum + norethisteronum)	8 systemów transdermalnych	0,5 mg; 50 µg/24h + 4,8 mg; 250 µg/24h	30,24	39,18
		0,6 mg; 50 µg/24h + 2,7 mg; 140 µg/24h		
Atozet [®] , tabl. powł. (ezetimibum + atorvastatinum)	30 szt.	10+40 mg	131,43	153,40
		10+80 mg		
Effentora [®] , tabl. podpoliczkowe (fentanylum)	28 tabl.	100 µg	533,46	586,63

¹⁵ Ze względu na fakt, że lek Noqturina[®] będzie refundowany w ramach listy A1. Leki refundowane w ramach programów lekowych, w których zastosowano mechanizm „flat price” to: Giotrif[®] (20, 30 i 40 mg), Tagrisso[®] (40 i 80 mg), Adempas[®] (0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 mg) oraz Jakavi[®] (15, 20 mg).

Nazwa, postać oraz substancja czynna	Zawartość opakowania	Dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania
		200 µg		
		400 µg		
PecFent®, aerozol do nosa, roztwór (fentanylum)	1,55 ml (1 butelka)	100 µg/dawkę	146,38	169,87
		400 µg/dawkę		
Effentora®, tabl. podjęzykowe (fentanylum)	28 tabl.	100 µg	533,46	586,63
		200 µg		
		400 µg		
Vellofent®, tabl. podjęzykowe (fentanylum)	30 tabl.	133 µg	572,40	628,52
		267 µg		
		400 µg		
		533 µg		
		67 µg		
		800 µg		
Tensart HCT®, tabl. powł. (valsartanum + hydrochlorothiazidum)	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	160+12,5 mg	19,82	26,37
		160+25 mg		
Prestożek Combi®, tabl. (perindoprilum + amlodipinum)	30 szt.	4 mg + 10 mg	9,99	5,79
		4 mg + 5 mg		
	60 szt.	4 mg + 10 mg	19,98	11,58
		4 mg + 5 mg		
	30 szt.	8 mg + 10 mg	19,98	11,58
		8 mg + 5 mg		
	60 szt.	8 mg + 10 mg	39,96	23,16
		8 mg + 5 mg		

Nazwa, postać oraz substancja czynna	Zawartość opakowania	Dawka leku	Urzędowa cena zbytu	Wysokość limitu finansowania
Vilpin Combi®, tabl. (perindoprilum + amlodipinum)	30 szt.	10+10 mg	24,84	26,08
		10+5 mg		
		5+10 mg	15,12	15,88
		5+5 mg		

8.1.2. Koszt hiponatremii

Zgodnie z *Charakterystyką produktu leczniczego Noqturina®* [10] w przypadku wystąpienia hiponatremii należy przerwać stosowanie desmopresyny. Na podstawie ankiety uwzględniono trzy formy leczenia hiponatremii:

- ⊗ przerwanie stosowania desmopresyny i obserwacja (tj. monitorowanie stężenia Na),
- ⊗ przerwanie stosowania desmopresyny i podanie roztworu NaCl w warunkach ambulatoryjnych,
- ⊗ przerwanie stosowania desmopresyny i podanie roztworu NaCl w warunkach szpitalnych.

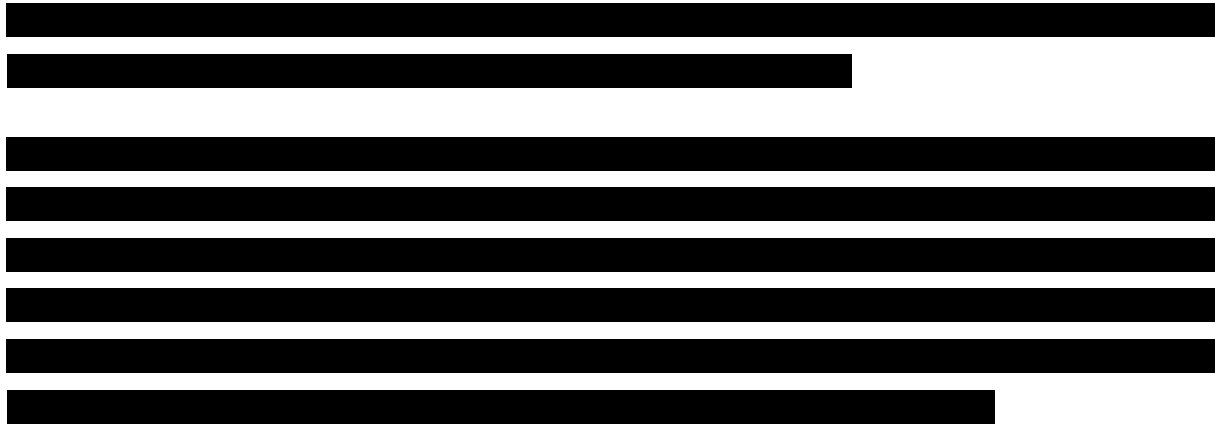
W ankiecie poproszono ekspertów klinycystów o określenie częstości stosowania poszczególnych form leczenia hiponatremii w zależności od stężenia Na w polskiej praktyce klinicznej. W tabeli poniżej przedstawiono średnie wartości z odpowiedzi ekspertów:

Tabela 25.
Leczenie hiponatremii w zależności od stopnia hiponatremii

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

[Redacted]

[Redacted]



Koszt leczenia w warunkach szpitalnych wyznaczono na podstawie wyceny grupy JGP K26. Koszt leczenia w warunkach ambulatoryjnych wyznaczono na podstawie wyceny świadczenia Z10 – *Wlew dożylny innej substancji leczniczej* (założono, że świadczenie jest realizowane codziennie przez cały czas leczenia hiponatremii). Ceny świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi SZP oraz AOS (patrz Tabela 18) Obserwacja po odstawieniu desmopresyny będzie najprawdopodobniej wymagać przeprowadzenia badania stężenia sodu, jednak ze względu na fakt, że chorzy wykonują te badania regularnie w ramach monitorowania leczenia przyjęto, że obserwacja nie będzie generować dodatkowych kosztów. W tabeli poniżej przedstawiono koszt jednostkowy poszczególnych świadczeń:

Tabela 26.
Koszt leczenia hiponatremii w zależności od zastosowanej terapii

Forma terapii	Liczba jednostek świadczeń	Koszt terapii (PLN)
Obserwacja	1	33,00
Podanie roztworu NaCl w warunkach ambulatoryjnych	5	325,00
Podanie roztworu NaCl w warunkach szpitalnych	1	1514,00

W tabeli poniżej przedstawiono przeciętny koszt leczenia hiponatremii w zależności od stopnia hiponatremii:

Tabela 27.
Koszt leczenia hiponatremii w zależności od stopnia hiponatremii

Stopień hiponatremii	Stężenie Na (mmol/L)	Koszt hiponatremii (PLN)
Łagodna	Od 130 do 134	106,53

Stopień hiponatremii	Stężenie Na (mmol/L)	Koszt hiponatremii (PLN)
Umiarkowana	Od 125 do 129	864,23
Ciężka	Poniżej 125	1432,26

8.2. Koszt urazów i złamań

Koszt urazów i złamań ustalono w oparciu o wyceny grup JGP:

- ⊗ H62E złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej >65 r.ż.,
- ⊗ H62F złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej <66 r.ż.,
- ⊗ H63 złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej,
- ⊗ H64 mniejsze złamania lub zwichnięcia.

Na podstawie danych z badania *Polsenior* [47] określono częstość występowania urazów spowodowanych upadkiem w grupie chorych w wieku 65 lat i więcej. Najczęstszym rodzajem urazu są stłuczenia lub zranienia, występujące u 91% chorych zgłaszających upadek z urazem natomiast złamania występują u 24% osób zgłaszających upadek z urazem. W dalszej analizie pominięto natomiast następujące rodzaje obrażeń spowodowanych upadkami: utrata przytomności (21%) oraz urazy głowy (14,3%), ze względu na zakres niepewności związany z wyceną tych zdarzeń. Urazy te mogą mieć charakter łagodny i nie pociągać istotnych konsekwencji kosztowych ale również mogą wymagać przeprowadzenia skomplikowanych procedur medycznych jak rezonans magnetyczny głowy. W związku z tym uznano, że przypisywanie kosztu tym urazom wiązałoby się z nieuzasadnionym zwiększeniem niepewności.

Przyjęto, że leczenie zwichnięć lub stłuczeń będzie rozliczane w ramach JGP H64, leczenie złamań ręki rozliczane będzie w ramach JGP H63 natomiast leczenie złamań nogi lub biodra rozliczane będzie w ramach JGP H62E (w przypadku osób powyżej 65 r.ż.) lub H62F (w przypadku osób poniżej 65 r.ż.). Ceny świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi SZP oraz AOS (patrz Tabela 18). W tabeli poniżej przedstawiono wycenę kosztu urazów i złamań spowodowanych upadkiem.

Tabela 28.
Koszt leczenia urazów u osób poniżej 65 roku życia

Rodzaj urazu	Odsetek zgłaszających upadek z urazem	JGP	Koszt urazu (PLN)
stłuczenie/zranienie	91,13%	H64	1692
Złamanie ręki	13,42%	H63	3842

Rodzaj urazu	Odsetek zgłaszających upadek z urazem	JGP	Koszt urazu (PLN)
Złamanie nogi	5,63%	H62E	8314
Złamanie biodra	4,55%	H62E	8314
Ogółem	n.d.	n.d.	2903,23

Tabela 29.
Koszt leczenia urazów u osób powyżej 65 roku życia

Rodzaj urazu	Odsetek zgłaszających upadek z urazem	JGP	Koszt urazu (PLN)
słuczenie/zranienie	91,13%	H64	1692
Złamanie ręki	13,42%	H63	3842
Złamanie nogi	5,63%	H62F	5325
Złamanie biodra	4,55%	H62F	5325
Ogółem	n.d.	n.d.	2599,16

8.3. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

W ramach badania ankietowego poproszono ekspertów o udzielenie informacji na temat badań wykonywanych w monitorowaniu leczenia nokturii. Podstawowymi świadczeniami realizowanymi w analizowanym problemie zdrowotnym są wizyty kontrolne oraz oceny stężenia sodu (wymagane przy stosowaniu desmopresyny). Po za tym niektórzy eksperci wskazywali także dodatkowe badania i procedury, np. dzienniczek mikcji, badanie ogólne moczu, USG.

Po przeanalizowaniu wyników badania ankietowego uznano w analizie uwzględniono koszty wyłącznie wizyt kontrolnych oraz oceny stężenia sodu. Badania te mogą być rozliczane w ramach wizyt ambulatoryjnych. W związku z powyższym w analizie uwzględniono następujące świadczenia:

- ⊕ W02 Świadczenie receptowe,
- ⊕ W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu

Ceny świadczeń przyjęto zgodnie z Zarządzeniami Prezesa NFZ dotyczącymi SZP oraz AOS. (patrz Tabela 18).

8.3.1. Częstość monitorowania chorych stosujących leczenie objawowe

W ramach badania ankietowego poproszono eksperów-klinicystów o udzielenie odpowiedzi na pytanie *jak w praktyce klinicznej przebiega monitorowanie chorych na nokturię spowodowaną idiopatyczną nocną poliurią, którzy nie stosują desmopresyny*. W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedzi ekspertów klinicznych:

Tabela 30.
Częstość monitorowania chorych nie stosujących desmopresyny

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

Z powyższej tabeli wynika, że częstość monitorowania pacjentów z nokturią w obecnej praktyce klinicznej jest bardzo zróżnicowana. W grupie chorych poniżej 65 roku życia, eksperci zalecają odbywanie wizyt kontrolnych [REDACTED], przy czym najczęściej zalecana częstość wizyt kontrolnych wynosi [REDACTED]. Większą zgodność odpowiedzi można zaobserwować w przypadku grupy chorych po 65 roku życia: eksperci zalecają odbywanie wizyt kontrolnych [REDACTED], przy czym najczęściej zalecana częstość wizyt kontrolnych wynosi [REDACTED]. W odniesieniu do oceny stężenia sodu u chorych nie stosujących desmopresyny, niektórzy eksperci byli zdania, że

Z powyższej tabeli wynika, że częstość monitorowania pacjentów z nokturią w obecnej praktyce klinicznej jest bardzo zróżnicowana. [REDACTED]

Na podstawie powyższej oceny przyjęto, że w ramach monitorowania chorych nie stosujących desmopresyny wykonywana [REDACTED]

Ponadto w ramach ankiety poproszono ekspertów klinicznych o określenie częstości wykonywania badań stężenia sodu w kolejnych miesiącach terapii. Na podstawie odpowiedzi ekspertów¹⁶ wyznaczono liczbę badań stężenia sodu oraz przeciętną roczną częstość badań.

Tabela 32.
Częstość monitorowania chorych stosujących desmopresynę

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

Analizując powyższą tabelę można zauważyć, że w trakcie pierwszego roku leczenia pacjent ok. 6 razy wykonałby badanie stężenia sodu, co jest spójne z założeniami przyjętymi na podstawie Tabela 31. Jednocześnie w drugim roku leczenia częstość monitorowania wyraźnie spada, w związku z czym w analizie uwzględniono, że badania stężenia sodu u chorych stosujących desmopresynę **po pierwszym roku terapii będą wykonywane raz na 4 miesiące.**

¹⁶ W obliczeniach nie uwzględniono odpowiedzi jednego z ekspertów, który zalecił częstość monitorowania stężenia sodu w trakcie pierwszych trzech miesięcy: 2 razy w tygodniu. Uznano, że taka częstość monitorowania jest możliwa wyłącznie w warunkach szpitalnych, natomiast w przypadku chorych leczonych ambulatoryjnie częstość monitorowania musi być niższa.

8.3.3. Podsumowanie obliczeń kosztów monitorowania

W tabeli poniżej przedstawiono częstość monitorowania na rok, uwzględnioną w analizie.

Tabela 33.
Częstość monitorowania chorych stosujących DDAVP lub BSC

Biorąc pod uwagę, że w niektórych przypadkach wskazane leczenie może być kontynuowane przez lekarza rodzinnego (5 na 8 ekspertów klinicznych uznało taką możliwość) oraz wypowiedź eksperta I dotyczącą częstości wizyt kontrolnych „*Po tygodniu, potem co 3 miesiące, zazwyczaj jest to związane z koniecznością wypisania recepty*”) przyjęto, że pierwsza wizyta w roku oraz każda następną wizyta pokrywająca się z częstością wykonywania oceny stężenia sodu będzie rozliczana według ceny świadczenia W11 *świadczenie specjalistyczne I-typu* a pozostałe wizyty będą rozliczane według świadczenia W02 *świadczenie receptowe*. W tabeli poniżej liczbę poszczególnych świadczeń realizowanych na rok.

Tabela 34.
Liczba świadczeń wykonywanych rocznie w ramach monitorowania leczenia nokturii

Na podstawie liczby świadczeń realizowanych na rok wyznaczono roczny koszt monitorowania chorych stosujących DDAVP lub BSC a następnie koszt w przeliczeniu na cykl. Koszty monitorowania chorych przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 35.
Roczny koszt monitorowania chorych leczonych na nokturię

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

8.4. Koszt utraconej produktywności

W perspektywie społecznej uwzględniono koszt utraconej produktywności. W ramach kosztu utraconej produktywności wyznaczono lukę PKB wynikającą z obniżenia aktywności zawodowej oraz zwiększoną śmiertelnością osób z nokturią.

Ze względu na przeciętny wiek chorych zbliżony do wieku emerytalnego, przyjęto, że koszt utraconej produktywności ponoszony jest tylko przez chorych aktywnych zawodowo. Rozwiązanie to zapobiega naliczaniu kosztów utraconej produktywności dla osób nieaktywnych zawodowo z innych przyczyn (np. po przejściu na emeryturę).

Odsetek chorych aktywnych zawodowo w zależności od wieku wyznaczono i opisano w rozdziale 7.4.

Aby wyznaczyć lukę PKB wynikającą z obniżenia aktywności zawodowej posłużono się wskaźnikiem WPAI¹⁷, który mierzy jaki procent czasu pracy został utracony z powodu choroby [30]. Tabela 36 przedstawia wartości wskaźnika WPAI, w zależności od liczby nocnych mikcji¹⁸.

Tabela 36. Utrata produktywności w zależności od liczby mikcji (Kobelt 2003).

Liczba mikcji	WPAI
---------------	------

¹⁷ ang. *work productivity and activity impairment* - kwestionariusz pogorszenia wydajności zawodowej i aktywności życiowej.

¹⁸ Dane przedstawione w tabeli zostały odczytane z wykresu w publikacji *Kobelt 2003* za pomocą programu *Engauge* [49]

Liczba mikcji	WPAI
0	5%
1	8%*
2	11%
3	15%
4	21%
5 lub więcej	31%**

*wartość z publikacji wynosiła 14%, co jest sprzeczne z obserwowanym trendem. W związku z powyższym wartość z publikacji zastąpiono średnią z dwóch sąsiednich wartości.

**oszacowano w programie Excel 2013 za pomocą trendu wykładniczego

Na podstawie wartości WPAI obliczono koszt utraconej produktywności w Polsce w ciągu roku jako iloczyn PKB per capita oraz przeciętnego wskaźnika WPAI w danym stanie. Według GUS przeciętna wartość PKB na osobę w 2016 r. wyniosła 48 208 PLN. Przeciętny wskaźnik WPAI w stanie wyznaczono jako średnią z WPAI odpowiadającego najmniejszej i największej liczby mikcji (np. w stanie M0 liczba mikcji znajduje się w przedziale <0,1) w związku z czym uwzględniono WPAI równe średniej z wartości 5% i 8%). Ponadto, przyjęto, że koszt utraconej produktywności w stanie hiponatremia jest średnią z wartości ze stanów M0-M5 co odpowiada założeniom dotyczącym jakości życia (patrz rozdział 7.6.2). W tabeli poniżej wyznaczono koszt utraconego czasu pracy przez osobę aktywną zawodowo w przeliczeniu na rok oraz cykl modelowania.

Tabela 37. Koszt utraconej produktywności w cyklach w modelu

Stan	Średnie WPAI	Koszt utraconego czasu pracy przez osobę aktywną zawodowo na rok (PLN)	Koszt utraconego czasu pracy przez osobę aktywną zawodowo na cykl (PLN)
M0	6%	3 032	758
M1	10%	4 642	1 161
M2	13%	6 259	1 565
M3	18%	8 587	2 147
M4	26%	12 592	3 148
M5	31%	15 078	3 770
Hiponatremia	n.d.	8 365	2 091

Koszt utraconego dochodu z powodu śmiertelności wyznaczono przy założeniu, że chory leczony desmopresyną ponosi koszt w wysokości 0 PLN natomiast chory w ramieniu BSC ponosi koszt równy różnicy PKB generowanego w ciągu całego swojego życia i PKB generowanego przez chorego w ramieniu DDAVP. Wartość PKB generowanego w trakcie życia wyznaczono ze wzoru:

$$PKB = \sum_{t=1}^T [\delta_t \cdot WAZ_t \cdot S_t \cdot 12052]$$

Gdzie:

δ_t – współczynnik dyskonta kosztów (5%) w okresie t

WAZ_t – współczynnik aktywności zawodowej w okresie t

S_t – odsetek aktywności chorych żyjących w okresie t

12 052 – PKB per capita w przeliczeniu na kwartał

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 38.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia


Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	30 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	3 miesiące	Założenie
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTMiT [2]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTMiT [2]
Dawka dobową desmopresyny	25 ug dla kobiet i 50 ug dla mężczyzn	Charakterystyka produktu leczniczego Noqturina® [10]
Modelowanie naturalnej progresji choroby	Rozkład Weibulla	Dopasowanie do danych z publikacji Bosch 2010 [8]
Początkowy wiek mężczyzn	61,25	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS [6]
Początkowy wiek kobiet	64,25	
Dane wykorzystane do modelowania skuteczności	Tabela 5, Tabela 6	Obliczenia na podstawie badań CS40 [45], CS41 [55], CS36 [59], CS29 [56]
Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii	Tabela 7	Badania CS40 i CS41
RR dla chorych na nokturię z co najmniej 3 epizodami	1,9 dla mężczyzn i 1,3 dla kobiet	Asplund 1999 [5].
Próg opłacalności	134 514	Obwieszczenie Prezesa GUS [38]
Cena DDAVP	Tabela 19	Dane od Zamawiającego [12]









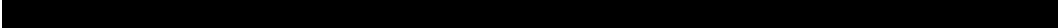
Parametr	Wartość	Źródło
RSS uwzględniony w analizie ekonomicznej	Payback	Dane od Zamawiającego [12]
Odsetek kobiet wśród chorych na nokturie	56,3%	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS
Jakość życia	Tabela 12	Założenie Kobelt 2013 [30]
Dyskontynuacja powodu braku skuteczności od stanu	<3;4)	Założenie na podstawie ankiety
Długość leczenia hiponatremii	5	Strona internetowa NFZ [50]
Obniżka użyteczności związanej z urazami i złamaniami do analizy	Tabela 17	Abimanyi-Ochom 2015 [1]
Ryzyko urazu spowodowanego nokturia	Tabela 10	Stewart 1992 [48]

10. Wyniki analizy

10.1. 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 oraz w wariancie z RSS i bez RSS. Wartości kosztów inkrementalnych oraz inkrementalnych wartości QALY dla poszczególnych opcji terapeutycznych przedstawiono w poniższej tabeli. Wynikiem analizy kosztów-użyteczności jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) stanowiący iloraz kosztów inkrementalnych i inkrementalnych wartości QALY.

Zastosowanie u chorych desmopresyny wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia. Chorzy mężczyźni zyskują 0,07 roku życia w pełnym zdrowiu, kobiety – 0,09. 

Wnioskowanie dla perspektywy wspólnej i społecznej oraz wersji bez RSS jest analogiczne.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

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

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie całkowitych kosztów związanych ze stosowaniem rozpatrywanych technologii medycznych w omawianym wskazaniu w wariancie bez oraz z uwzględnieniem RSS w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej.

Tabela 42.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

[Redacted]						
[Redacted]						
[Redacted]						

11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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.

Tabela 43.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych	Alter	Analiza wrażliwości	Wytyczne AOTMiT
Rozkład chorobowości w zależności od wieku	Alter	Rozkład log-normalny	Dopasowanie do danych z publikacji Bosch 2010
Rozkład chorobowości w zależności od wieku	Alter	Rozkład log-logistyczny	Dopasowanie do danych z publikacji Bosch 2010
Początkowy wiek mężczyzn	Min	50,00	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS
Początkowy wiek mężczyzn	Max	70,25	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS
Początkowy wiek kobiet	Min	53,00	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS
Początkowy wiek kobiet	Max	76,00	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS
Odsetek kobiet wśród chorych na nokturie	Min	0,00	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS
Odsetek kobiet wśród chorych na nokturie	Max	1,00	Założenia na podstawie chorobowości (Bosch 2010) oraz danych GUS
Stan, od którego następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności	Min	<2;3)	Założenie na podstawie ankiety

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Stan, od którego następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności	Max	<4,5)	Założenie na podstawie ankiety
RR zgonu dla mężczyzn >=3 mikcje	Min	1,00	Asplund 1999
RR zgonu dla mężczyzn >=3 mikcje	max	2,60	Asplund 1999
RR zgonu dla kobiet >=3 mikcje	min	1,00	Asplund 1999
RR zgonu dla kobiet >=3 mikcje	max	2,00	Asplund 1999
Odsetek chorych po hiponatremii wracających na DDAVP	min	0,67	Założenie na podstawie badań CS40 i CS41 oraz ankiety oraz wartość skrajna
Odsetek chorych po hiponatremii wracających na DDAVP	max	1,00	Założenie na podstawie badań CS40 i CS41 oraz ankiety oraz wartość skrajna
Długość leczenia hiponatremii (dni)	min	2,00	Statystyki JGP [50]
Długość leczenia hiponatremii (dni)	max	7,00	Statystyki JGP [50]
Obniżka użyteczności związanej z urazami i złamaniami do analizy	alter	Tabela 15	Lips 2010
Obniżka użyteczności związanej z urazami i złamaniami do analizy	alter	Tabela 16	Borgstorm 2005
Dane wykorzystane do modelowania skuteczności	alter	Tabela 3	CS36
Dane wykorzystane do modelowania skuteczności	alter	Tabela 3	CS29
Ryzyko urazu spowodowanego nokturią	alter	Tabela 10	Asplund 2006
Ryzyko urazu spowodowanego nokturią	alter	Tabela 10	Nakagawa 2010
Jakość życia	alter	Tabela 61	Andersson 2006
Uwzględnij upadki w analizie	alter	NIE	Pismo AOTMiT z dnia 2.02.2018

Parametr	Wariant	Wartość dla zakresu zmienności	Źródło danych do zakresu zmienności
Częstość badań związanych z oceną stężenia sodu pacjentów leczonych DDAVP	alter	11	Ankieta

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, w przypadku wersji bez RSS i z uwzględnieniem RSS, zebrano w poniższych tabelach.

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

- ⊕ stopa dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych – poprawia wskaźnik ok. 15%, co świadczy o opłacalności technologii,
- ⊕ log-logistyczny rozkład chorobowości w zależności od wieku – poprawia wskaźnik o ok. 19-21%,
- ⊕ początkowy wiek mężczyzn – im późniejszy początkowy wiek, tym wyższa wartość wskaźnika – zmiana wyniku o od -14% do +17%,
- ⊕ początkowy wiek kobiet – analogiczny wpływ do parametru powyżej,
- ⊕ stan po którym następuje dyskontynuacja leczenia z powodu braku skuteczności: pogorszenie wyniku ICUR o 17%-24%,
- ⊕ RR zgonu dla mężczyzn ≥ 3 mikcje im wyższe ryzyko, tym lepszy ICUR – zmiana wyniku o od -12% do +17%,
- ⊕ RR zgonu dla kobiet ≥ 3 mikcje im wyższe ryzyko, tym lepszy ICUR – zmiana wyniku o od -24% do +17%,
- ⊕ dane wykorzystane do modelowania skuteczności – mają największy wpływ na wartość wskaźnika - – zmiana wyniku o od -50% do +164%.

Należy zauważyć, iż zdecydowana większość powyższych parametrów poprawia wynik ICUR co świadczy o przyjęciu konserwatywnych założeń. Wyjątek stanowią dane wykorzystywane do modelowania skuteczności – średnia z badań wykorzystywanych w analizie podstawowej w porównaniu z badaniami z CS29 negatywnie wpływa na wartość współczynnika. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu CS29 randomizację przeprowadzono bez stratyfikacji względem płci chorych, co może rzutować na jakość wyników uzyskanych z wydzielonych podgrup kobiet i mężczyzn. Można zatem wnioskować, że zastosowane dane z CS29 nie są właściwe. W przypadku pozostałych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości, wnioskować należy, że ich zmiana wpływa na zmianę wartości współczynnika ICUR o mniej niż 10%.

11.1. Analiza scenariuszy: wyznaczenie kosztu leku Noqturina[®] w oparciu o DDD

W związku z pismem AOTMiT z dnia 2.02.2018 roku przedstawiono dodatkowy scenariusz, w którym uwzględniono, że lek Noqturina[®] jest finansowany we wspólnej grupie limitowej

Tabela 50.
Koszty całkowite w ramieniu DDAVP i BSC w przypadku refundacji we wspólnej grupie limitowej

		BSC		DDAVP		Wspólna grupa limitowa	
		ICUR	Koszt całkowity	ICUR	Koszt całkowity	ICUR	Koszt całkowity
Kobiety	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Koszt całkowity	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mężczyźni	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Koszt całkowity	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Wspólna grupa limitowa							
Kobiety	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Koszt całkowity	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Mężczyźni	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Koszt całkowity	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	ICUR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

W rozpatrywanym scenariuszu w perspektywie płatnika publicznego wynik ICUR w grupie mężczyzn jest znacznie wyższy niż ICUR w grupie kobiet (0,00 w wersji z RSS) co jest spowodowane przeliczeniem większości kosztu terapii na kobiety. Jest to wynik sprzeczny z logiką, gdyż prowadzi do wniosku, że terapia o zbliżonej skuteczności i tej samej cenie zbytu netto może mieć dwa znacząco różne poziomy opłacalności w populacji kobiet i populacji mężczyzn. Rozwiązanie takie doprowadzi do dyskryminacji części pacjentów.

12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 48.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Rozkład wartości
efekt zdrowotny DDAVP mężczyźni	-1,21	Normalny ze średnią -1,21 i odchyleniem standardowym równym SD/\sqrt{N} gdzie SD pochodzi z rozkładu beta
efekt zdrowotny BSC mężczyźni	-0,83	Normalny ze średnią -0,83 i odchyleniem standardowym równym SD/\sqrt{N} gdzie SD pochodzi z rozkładu beta
efekt zdrowotny DDAVP kobiety	-1,40	Normalny ze średnią -1,40 i odchyleniem standardowym równym SD/\sqrt{N} gdzie SD pochodzi z rozkładu beta
efekt zdrowotny BSC kobiety	-1,12	Normalny ze średnią -1,21 i odchyleniem standardowym równym SD/\sqrt{N} gdzie SD pochodzi z rozkładu beta
efekt zdrowotny DDAVP mężczyźni (SD)	0,75	Beta z parametrem alfa= 29,66, beta=10
efekt zdrowotny BSC mężczyźni (SD)	0,63	Beta z parametrem alfa= 17,05, beta=10
efekt zdrowotny DDAVP kobiety (SD)	0,56	Beta z parametrem alfa= 12,63, beta=10
efekt zdrowotny BSC kobiety (SD)	0,53	Beta z parametrem alfa= 11,345, beta=10
wiek początkowy mężczyzn	61,25	Dyskretny, określony na podstawie danych z publikacji Bosch 2010 oraz GUS
wiek początkowy kobiet	64,25	Dyskretny, określony na podstawie danych z publikacji Bosch 2010 oraz GUS

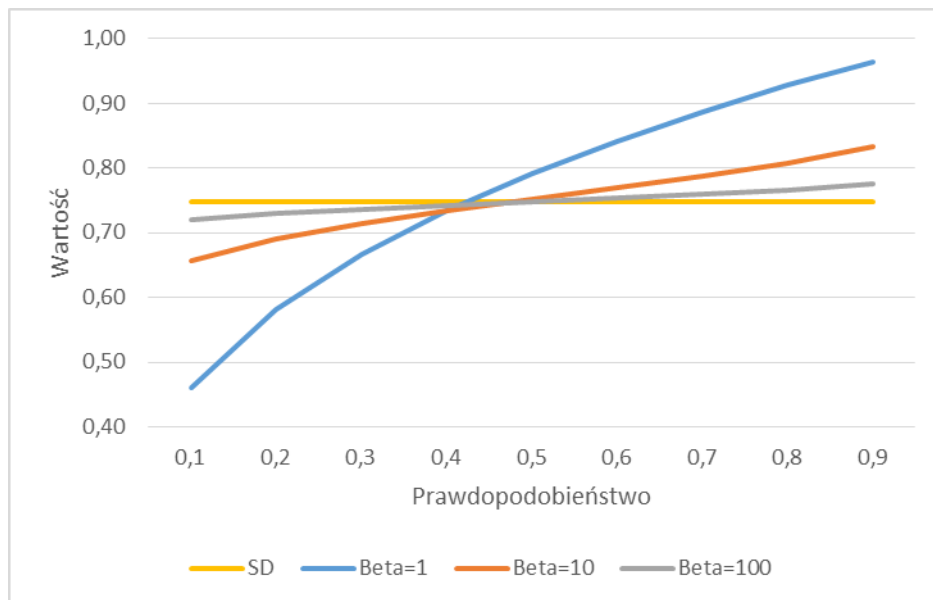
W wielokierunkowej analizie wrażliwości zastosowano dwustopniowy system losowania parametrów związanych z efektami zdrowotnymi terapii. Najpierw wylosowano wartość odchylenia zdrowotnego dla poszczególnych efektów zdrowotnych a następnie wykorzystując wylosowaną wartość wylosowano nową wartość efektu zdrowotnego, czyli

zmiany liczby mikcji. Ta metoda pozwala na pełniejszą eksplorację ryzyka, ponieważ uwzględnia zależności pomiędzy parametrami, w odróżnieniu od metody jednostopniowej w której wszystkie parametry losowane są niezależnie.

Zgodnie z centralnym twierdzeniem granicznym jeżeli zmienna losowa ma wartość oczekiwaną m i odchylenie standardowe σ wówczas średnia z próby ma rozkład normalny z wartością oczekiwaną równą m z próby oraz odchyleniem standardowym równym σ/\sqrt{N} , gdzie N jest liczebnością próby, gdy N dąży do nieskończoności. Biorąc pod uwagę, że łączna liczebność prób w badaniach jest stosunkowo duża (ponad 200 pacjentów) w wielokierunkowej analizie wrażliwości przyjęto, że przeciętny efekt zdrowotny będzie losowany z rozkładu normalnego.

Odchylenie standardowe nie może przyjmować wartości ujemnych w związku z czym, wartości SD losowano z rozkładu beta, który przyjmuje tylko wartości z przedziału od 0 do 1. Rozkład ten wykorzystuje dwa parametry kształtu: alfa (określony na podstawie średniej, czyli wartości SD użytej w analizie podstawowej) oraz beta (którego wartość przyjęto *a priori* na podstawie wykresu rozrzutu). Ze względu na zastosowanie dwustopniowej metody losowania parametry rozkładu beta skalibrowano tak aby uzyskać umiarkowaną koncentrację wyników wokół wielkości średniej czego należy oczekiwać w rzeczywistym sposobie kształtowania się wartości tych zmiennych. W związku z powyższym przyjęto wysokość parametru beta równą 10. Na przedstawionym poniżej wykresie zaprezentowano rozkład wartości w zależności od parametru beta. Kolorem żółtym zaznaczono wartość testowanego parametru: SD dla efektu zdrowotnego DDAVP mężczyzn. Jak wynika z poniższego wykresu beta równe 10 gwarantuje zakres zmienności dla testowanego parametru w granicach $\pm 12\%$.

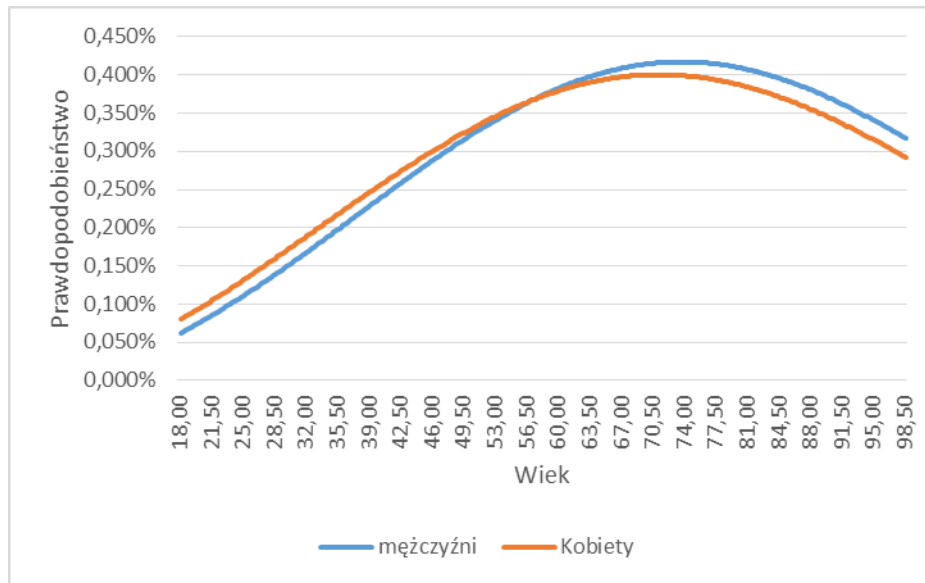
Rysunek 11.
Zakres wartości odwróconego rozkładu beta w zależności od wartości parametru beta na przykładzie populacji mężczyzn stosujących DDAVP



Wartości przyjmowane efekt zdrowotny (zmianę liczby mikcji) modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Parametrami tego rozkładu są: średnia (wartość użyta w analizie podstawowej) oraz odchylenie standardowe, które wylosowano z rozkładu beta.

Ponadto w wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono wiek chorych, losowany z rozkładu chorobowości oszacowanego na podstawie danych GUS [6] oraz danych z publikacji *Bosch 2010* [8]. Na wykresie poniżej przedstawiono rozkład gęstości wieku chorych z co najmniej dwoma nocnymi mikcjami.

Rysunek 12.
Rozkład gęstości wieku chorych z co najmniej dwoma nocnymi mikcjami



Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

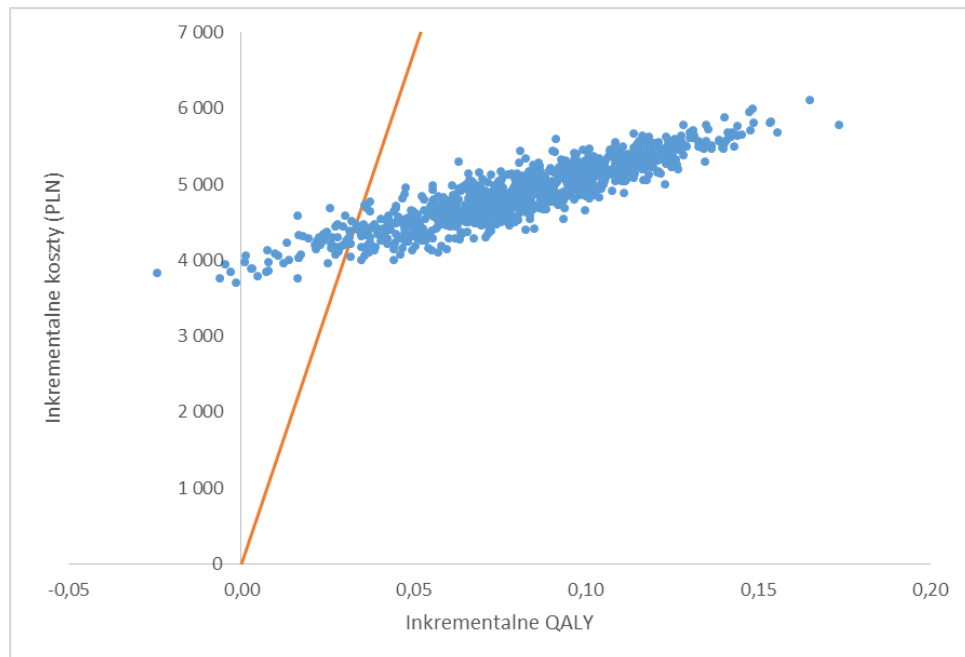
Tabela 49.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości

12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

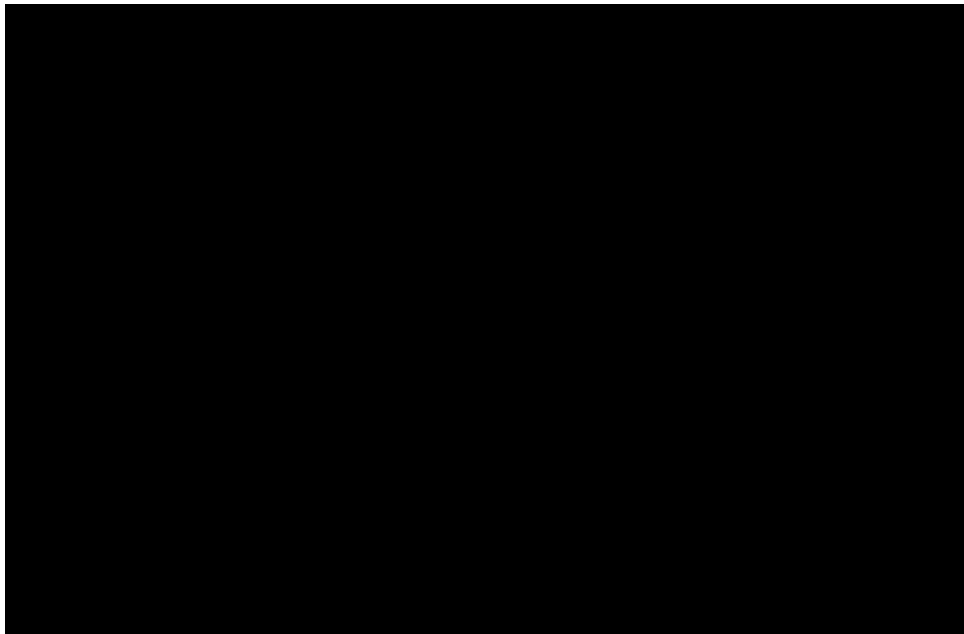
Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

Na powyższym wykresie przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Odsetek wartości nieprzekraczających progu opłacalności wynosi 94,2%. Na poniższym wykresie widać, że terapia substancja przy niższych kosztach pozwala na osiągnięcie takich samych efektów zdrowotnych, jak terapia komparatorem.

Rysunek 13.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości



Rysunek 14.
Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem progu opłacalności



13. Walidacja modelu

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

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* [2] w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. 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. Sprawdzone, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry nieuwzględnione w analizie wrażliwości i scenariuszy) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 50.).

Tabela 50.
Wyniki walidacji wewnętrznej

Parametr	Testowana wartość	Wpływ na wyniki	Wynik
Stopa dyskonta kosztów	Wprowadzono wartość 0 oraz 1000%	ICUR wzrasta gdy stopa dyskontów jest równa 0 i spada gdy jest równa 1000%	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Początkowy wiek mężczyzn	Wprowadzono wartość 18 oraz 100	ICUR jest odwrotnie proporcjonalny do wieku (im większy wiek tym niższy ICUR)	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Początkowy wiek kobiet	Wprowadzono wartość 18 oraz 100	ICUR jest odwrotnie proporcjonalny do wieku (im większy wiek tym niższy ICUR)	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu
Ciężka hiponatremia u mężczyzn DDAVP	Wprowadzono wartość 0 oraz 100%	Dla hiponatremii równej 100% ICUR jest ujemny	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu.
RR zgonu dla mężczyzn ≥ 3 mikcje	Wprowadzono wartość 0 oraz 100	ICUR jest odwrotnie proporcjonalny do wieku (im większy wiek tym niższy ICUR)	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu.
Koszt DDAVP (PLN/ug)	Testowano wartość 0	Koszt desmopresyny w wersji bez RSS wynosi 0.	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu (koszt równa się 0).
Próg opłacalności	Testowano wartość 13 000 200	Zwiększenie ceny progowej za opakowanie we wszystkich perspektywach	Prawidłowy wpływ na wyniki modelu.

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Zgodnie z informacjami NICE z roku 2013 kosztowa efektywność desmopresyny w leczeniu nokturii lub nocnej poliurii nie była dotąd oceniana w żadnym badaniu [36]. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych dotyczących omawianego problemu zdrowotnego dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Noqturina (desmopresyna w dawce dobowej 25 mg dla kobiet i 50 mg dla mężczyzn). Z powyższych informacji wynika, że niniejsza analiza ekonomiczna jest zatem pierwszą analizą, w której podjęto się oceny efektywności kosztowej stosowania desmopresyny w leczeniu TD i zarazem pierwszą, w której opracowano model Markova dla tego leku (patrz 17.4).

W konstrukcji modelu ekonomicznego wykorzystano opracowania *Holm-Larsen 2014* [22] i *Kobelt 2003* [30] poświęcone ekonomicznym skutkom nokturii. Zgodnie z informacjami z tych publikacji nokturia przyczynia się do powstania trzech rodzajów kosztów: bezpośrednich kosztów medycznych (tj. kosztów urazów spowodowanych upadkami), pośrednich kosztów społecznych (tj. utraconej produktywności spowodowanej zaburzeniami snu) oraz kosztów niemierzalnych w kategoriach pieniężnych - utratę jakości życia. Ponadto, nokturia może także wymagać od chorego dostosowania swojego trybu życia, modyfikacji zamierzeń, przykładowo chory może unikać odwiedzania pewnych miejsc, hoteli, wyjazdów na wakacje, z obawy że nie będzie miał tam łatwego dostępu do toalety w nocy.

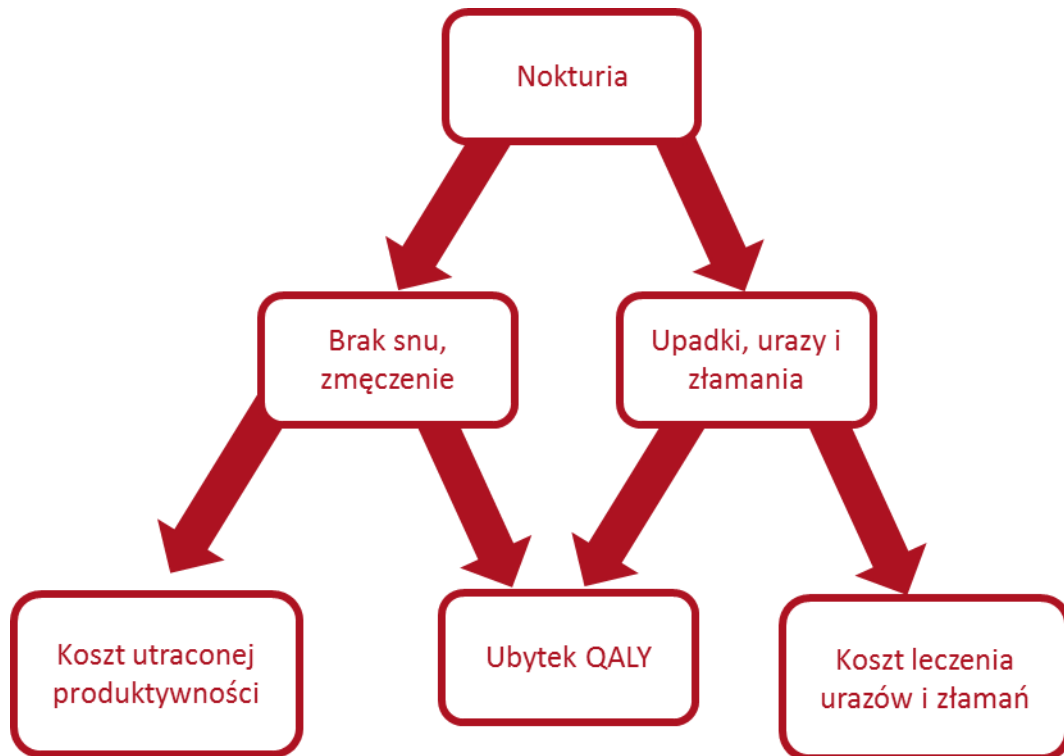
Złamania pośrednio spowodowane nokturią pochłaniają dużą część środków na opiekę medyczną. Oceniono, że łączny koszt upadków spowodowanych nokturią w Stanach Zjednoczonych w 2008 roku wynosi ok 1,5 miliardów USD [23]. Łączny koszt złamań biodra spowodowanych ciężką nokturią w EU-15¹⁹ oszacowano na 1 miliard EUR rocznie [22].

Koszty związane z utratą produktywności w kontekście całego społeczeństwa są również wysokie. Oszacowano, że roczny koszt utraconej produktywności w Szwecji może wynosić ok. 31 100 SEK (3 700 EUR) w przeliczeniu na pracownika [30].

¹⁹ Austria, Belgia, Dania, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Luksemburg, Niemcy, Portugalia, Szwecja, Włochy, Wielka Brytania.

Rysunek poniżej przedstawia konsekwencje nokturii uwzględnione w niniejszej analizie.

Rysunek 15.
Konsekwencje nokturii uwzględnione w analizie ekonomicznej



Struktura modelu ekonomicznego odzwierciedla najważniejsze skutki ekonomiczne, zdrowotne i społeczne nokturii.

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

W modelu uwzględniono dyskontynuację leczenia z powodu braku skuteczności oraz nietolerancji (tj. wystąpienia hiponatremii). Zasadność modelowania obu przyczyn dyskontynuacji została potwierdzona przez ekspertów klinicznych. Zdaniem ekspertów średnio 40% (0%-80%) chorych przerywa leczenie z powodu niezadowolenia z jego efektów. Szeroki zakres wartości pokazuje jednak, że praktyka kliniczna jest bardzo zróżnicowana. Ponadto, część ekspertów klinicznych wskazała, że po wystąpieniu hiponatremii nie wznowiliby leczenia DDAVP.

W przypadku braku skuteczności przyjęto, że przerwanie leczenia nastąpi wówczas, gdy liczba mikcji utrzymuje się na poziomie 3 lub więcej. Takie rozwiązanie powoduje, że odsetek chorych przerywających leczenie jest pochodną skuteczności leczenia, tzn. zależy od danych klinicznych uwzględnionych w analizie, ale nie jest zdefiniowany *a priori* za pomocą parametru o znanej wartości.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania CS40 i CS41 oraz odsetek chorych przerywających leczenie z powodu braku skuteczności z modelu ekonomicznego. Odsetek dyskontynuacji z badania CS40-CS41 wyznaczono uwzględniając następujące przyczyny: wycofanie zgody, utrata kontaktu, złamanie protokołu i inne. Celowo nie uwzględniono działań niepożądanych, ponieważ modelowane były one osobno.

Tabela 51.
Porównanie wyników dotyczących dyskontynuacji

Populacja	Badania CS40 i CS41		Model ekonomiczny	
	DDAVP	BSC	DDAVP	BSC
Kobiety	10,5%	12,5%	1,2%	2,7%
Mężczyźni	2,5%	1,4%	3,0%	5,7%
Ogółem	11,5%	7,7%	2,0%	4,1%

Powyższa tabela pokazuje, że w badaniu CS40 znacznie więcej chorych przerwało leczenie niż w badaniu CS41. Główną przyczyną tej rozbieżności było złamanie protokołu u większej liczby chorych (wykluczono 7 chorych z ramienia DDAVP i 8 chorych z ramienia BSC). Rozbieżności te potwierdzają niezasadność modelowania dyskontynuacji bezpośrednio na podstawie prezentowanych danych i zasadność modelowania dyskontynuacji w oparciu o skuteczność terapii. Poniżej zaprezentowano analogiczne zestawienie bez uwzględnienia złamania protokołu.

Tabela 52.
Porównanie wyników dotyczących dyskontynuacji bez uwzględnienia złamania protokołu

Populacja	Badania CS40 i CS41		Model ekonomiczny	
	DDAVP	BSC	DDAVP	BSC
Kobiety	2,3%	5,5%	1,2%	2,7%
Mężczyźni	1,7%	0,7%	3,0%	5,7%
Ogółem	3,8%	3,6%	2,0%	4,1%

Porównując dane dla modelu ekonomicznego i badań z powyższej tabeli można zwrócić uwagę na następujące rozbieżności:

- ⊗ w grupie kobiet więcej chorych przerywało leczenie w badaniu niż wynika z modelu, odwrotnie niż w modelu. Jednocześnie biorąc pod uwagę, że odchylenia mieszczą się w przedziale 1-5 punktów procentowych, można uznać, że przyjęty sposób modelowania dyskontynuacji z powodu braku skuteczności nie powoduje istotnej dewiacji od danych z badań.
- ⊗ w modelu systematycznie więcej osób rezygnuje w ramieniu BSC niż DDAVP, podczas gdy w badaniach nie ma takiej zależności. Jest to wynik oczekiwany, będący konsekwencją uzależnienia dyskontynuacji od skuteczności terapii. Taki wynik jest dopuszczalny, ze względu na fakt, że pacjenci w badaniach są silnie zmotywowani do ukończenia leczenia, podczas gdy w rzeczywistości, zgodnie z opinią klinicystów niezadowolone z efektów leczenia jest główną przyczyną dyskontynuacji.

W przypadku hiponatremii dyskontynuacje modelowano wykorzystując odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych z badań CS40 i CS41. W modelu wyróżniono tymczasową dyskontynuację tj. przerwanie leczenia nokturii na czas wystąpienia hiponatremii oraz trwałą dyskontynuację tj. brak powrotu do leczenia nokturii po zakończeniu leczenia hiponatremii. W tabeli poniżej przedstawiono odsetek chorych, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych oraz odsetek chorych trwale przerywających leczenie w modelu ekonomicznym²⁰.

Tabela 53.
Porównanie odsetka dyskontynuacji z powodu nietolerancji

Populacja	Badania CS40 i CS41		Model ekonomiczny	
	DDAVP	BSC	DDAVP	BSC
Kobiety	3,0%	0,8%	2,2%	0,7%
Mężczyźni	0,0%	1,4%	3,0%	0,5%
Ogółem	1,9%	0,4%	2,6%	0,6%

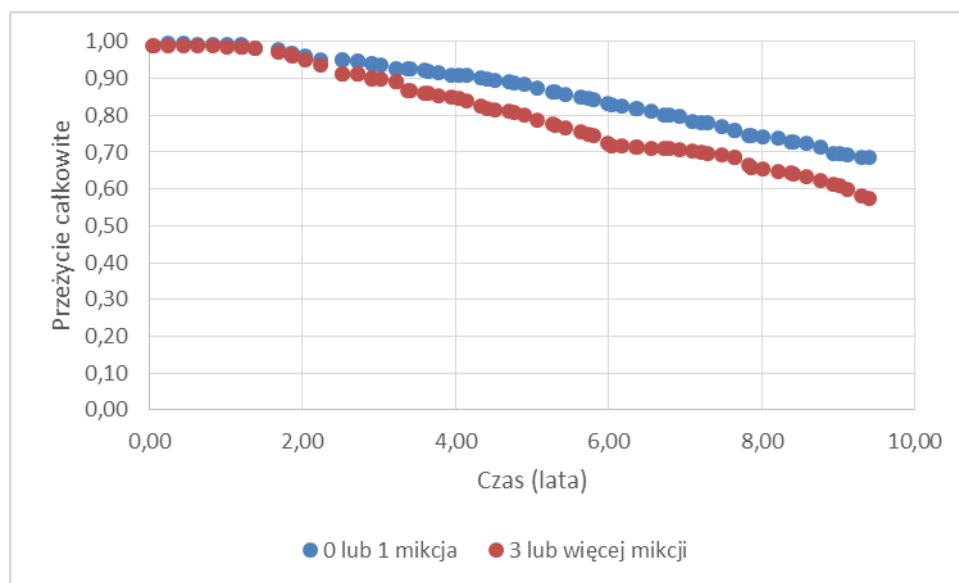
Jak pokazuje powyższa tabela model ekonomiczny odwzorowuje dobrze dane z badania w zakresie dyskontynuacji z powodu nietolerancji. Należy podkreślić, że w badaniu CS41 pomimo stosunkowo dużego odsetka hiponatremii (ok. 14%) żaden chory w ramieniu

²⁰ Odsetek trwałych dyskontynuacji w modelu jest widoczny dopiero od 3 cyklu tj. od 6 miesiąca terapii podczas gdy badania CS40 i CS41 trwały 3 miesiące. Nie jest to niespójność, lecz jedynie rozwiązanie techniczne, wynikające z konieczności modelowania przejść pomiędzy stanami w czasie dyskretnym o długości cyklu 3 miesiące. W modelu wszyscy chorzy, u których występuje hiponatremia przerywają leczenie „tymczasowo” na okres trwania hiponatremii a następnie spośród nich wyznaczani są chorzy, którzy nie wznawiają już terapii.

DDAVP nie przerwał leczenia. W tym kontekście wynik z modelu można uznać za konserwatywny. Pozostałe rozbieżności są niewielkie, co wynika z tego, że do modelowania zastosowano bezpośrednio dane z badań.

W analizie podstawowej przyjęto założenie, że nokturia jest związana z podwyższonym ryzykiem zgonu. Wyniki badania *Asplund 1999* [5] pokazują, że co najmniej trzy epizody nokturii zwiększają ryzyko zgonu w okresie 54 miesięcy u osób w podeszłym wieku: u mężczyzn 1,9 razy i u kobiet 1,3 razy. W badaniu *Endeshaw 2016* [16] przeprowadzono wykres Kaplana-Meiera pokazujący różnice w przeżyciu całkowitym w zależności od liczby mikcji. Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego chorych z co najmniej 3 mikcjami oraz osób bez nokturii lub z nieuciążliwą nokturią (tj. 1 nocną mikcją).

Rysunek 16.
Przeżycie całkowite chorych z co najmniej 3 mikcjami



14. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości.

W badaniach CS40 i CS41 nie podano odchylenia standardowego dla efektu zdrowotnego. W związku z tym konieczne było oszacowanie tego parametru na podstawie badań CS29 i CS36.

Przyjęto założenie, że efekt zdrowotny i początkowa liczba mikcji są niezależne (a zatem można je sumować). To rozwiązanie jest niezbędne do wyznaczenia macierzy przejścia dla liczby mikcji.

W analizie przyjęto, że chorzy z ciężką nokturią (co najmniej 3 nocne mikcje) mają podwyższone ryzyko zgonu na podstawie danych z publikacji *Asplund 1999*. Wpływ nokturii na przeżycie pacjentów został dodatkowo omówiony w ramach walidacji zewnętrznej w rozdziale 13.3.

W analizie wykonanej z perspektywy społecznej uwzględniono koszt utraconej produktywności, wynikającej z liczby mikcji, pomimo, że w badaniach CS40 i CS41 nie wykazano istotnych statystycznie różnic wydajności zawodowej i aktywności życiowej pomiędzy ramieniem DDAVP i BSC [14]. Brak istotności statystycznej może być spowodowany tym, że tylko 30% chorych w badaniu była aktywna zawodowo, a co za tym idzie wyniki te mogą nie być miarodajne w kontekście oceny skutków społecznych nokturii (zbyt mała próba aby wykazać istotny wynik). W publikacji *Kobelt 2003* [25] wykazano zależność pomiędzy liczbą nocnych mikcji, a pogorszeniem wydajności zawodowej, co przemawia za zasadnością uwzględnienia tego kosztu w modelu.

Biorąc pod uwagę, że objawy łagodnej hiponatremii występującej u większości pacjentów mają łagodny charakter i ustępują po przerwaniu stosowania desmopresyny w analizie nie uwzględniono obniżki jakości życia związanej z tym zdarzeniem niepożądanym. Dodatkowe potwierdzenie tego założenia stanowi fakt, że chory jest regularnie obserwowany pod kątem spadku stężenia sodu i leczenie w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych trwa tylko kilka dni.

W analizie wrażliwości testowano alternatywne rozkłady prawdopodobieństwo dla głównego punktu końcowego: liczby mikcji w zależności wieku, jednak w przypadku dodatkowych parametrów uwzględnianych w analizie: ryzyka złamań oraz krzywej aktywności zawodowej ograniczono modelowanie do tylko jednego rozkładu. Podejście takie jest dopuszczalne ponieważ te parametry mają marginalny wpływ na wynik analizy.

W analizie ekonomicznej wyznaczając koszt DDAVP nie brano pod uwagę drugiej części mechanizmu RSS, tzn. ustalenia limitu wydatków płatnika publicznego, co jest podejściem konserwatywnym.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

16. 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 17.4. W przeglądzie nie odnaleziono żadnej publikacji. W związku z powyższym w ramach dyskusji odniesiono się do uwag SMC²¹ do analizy przedstawionej w Szkocji. Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego* [15] przyczyną odrzucenia wniosku o finansowanie desmopresyny w leczeniu chorych na objawową nokturie spowodowaną idiopatycznym nocnym wielomoczem przez SMC w styczniu 2017 r. był brak odpowiedniej analizy ekonomicznej wymaganej we wniosku o finansowanie. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie aspektów analizy zakwestionowanych przez SMC oraz wyjaśnienie w jaki sposób te podejście w niniejszej analizie jest lepsze (należy zaznaczyć, że niniejsza analiza powstała niezależnie od wniosku złożonego w Szkocji).

Tabela 54.
Porównanie analizy przedstawionej w Szkocji i niniejszej analizy

Założenia analizy ekonomicznej	Zastrzeżenia SMC do wniosku szkockiego	Rozwiązania przyjęte w niniejszej analizie
Stan zdrowia	Stan zdrowia chorych pozostaje niezmienny do końca życia;	Stan zdrowia zmienia się i wynika z naturalnego przebiegu choroby jest modelowany na podstawie danych z publikacji <i>Bosch 2010</i> [8].
Efekt zdrowotny	Nie przedstawiono wystarczających danych klinicznych do poparcia założenia, że efekt terapeutyczny obserwowany w grupie BSC jest spowodowany PLC, a może być spowodowany także naturalnymi fluktuacjami lub innymi czynnikami;	Efekt zdrowotny modelowano na podstawie wyników badań randomizowanych z próbą kontrolną.
Przebieg choroby	Model nie odzwierciedlał naturalnego przebiegu choroby	Uwzględniono naturalny przebieg choroby oraz dane demograficzne dla polski (wiek, płeć, ryzyko zgonu, ryzyko upadków) z GUS.
Jakość życia	Nie przedstawiono wystarczających danych dotyczących jakości życia związanej z leczeniem	Jakość życia oparto o

Nokturia jest definiowana przez Międzynarodowe Towarzystwo Kontynencji (ICS - International Continence Society) jako dolegliwość zmuszająca do obudzenia się w celu oddania moczu jedno- lub wielokrotnie w ciągu nocy. Jednocześnie należy wspomnieć, iż prawie co drugi mężczyzna w wieku 55-75 lat wstaje raz w nocy, aby opróżnić pęcherz, dlatego dla celów epidemiologicznych mianem nokturii określa się co najmniej dwukrotne przebudzenie się i mikcję w czasie przeznaczonym na sen. [24]

²¹ang. *Scottish Medicine Consortium* – Szkockie Konsorcjum ds Leków

Zaburzenia snu związane z nokturią są przyczyną wielu kosztów bezpośrednich, pośrednich, a także niematerialnych. Do kosztów bezpośrednich należy zaliczyć przede wszystkim koszty związane z urazami z powodu upadku. Koszty pośrednie wynikają z obniżonej wydajności w pracy, a także częstszych urlopów chorobowych. Do kosztów niematerialnych należą psychiczne konsekwencje choroby, m.in. drażliwość, zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych, a także ogóle obniżenie jakości życia.

Nokturia jest chorobą uciążliwą także dla partnerów osób cierpiących na tę dolegliwość. Blisko 60% z nich przyznaje, że budzi je nocne wstawanie partnerów. Badania mężczyzn po 50 roku życia dowodzą, iż nokturia jest najczęstszą przyczyną zaburzeń snu. Wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania nokturii nasilają się zaburzenia snu, takie jak częste budzenie się w nocy i słaby sen. Co więcej, zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu nocy, powodując pogorszenie jakości snu, wpływa na obniżenie witalności odczuwanej w ciągu dnia i ogólnego samopoczucia. Zaburzenia snu prowadzą do osłabienia koncentracji, pogorszenia funkcji poznawczych, zmniejszenia wydajności pracy. Nadmierne zmęczenie i spadek koncentracji na skutek braku snu uważa się za znaczący czynnik ryzyka kolizji drogowych i wypadków przy pracy. Brak snu wtórny do nokturii może zwiększać ryzyko zachorowalności w przypadku depresji, choroby wieńcowej i cukrzycy, a także ryzyko umieralności.[24]

Koszty bezpośrednie

Zgodnie z badaniem Holm-Larsen 2014 [22], nokturia zwiększa ryzyko upadków i kontuzji podczas nocnych wędrówek w celu oddania moczu. Doświadczenie w którym badano liczbę upadków u chorych z różną liczbą mikcji w ciągu nocy wykazało, iż inkrementalne ryzyko (PAR – population attributable risk) upadku spowodowanego nokturią (≥ 2 wypróżnień w porównaniu z ≤ 1 wypróżnieniem) wyniosło 16,2%. Wykorzystując 16,2% PAR, roczny, bezpośredni koszt upadków spowodowanych nocnym wstawaniem w USA oszacowano na 1,5 mld USD. W 15 krajach UE całkowity, roczny koszt hospitalizacji z powodu złamań kości udowej spowodowanych ciężką postacią nokturii to około 1 mld euro.

Koszty pośrednie

W badaniu *Holm-Larsen 2014* [22] wzięło udział 203 chorych oraz 80 zdrowych osób. Dowiedziono, iż produktywność w pracy, a także poziom innych aktywności u osób cierpiących na nokturię uległy znaczącemu obniżeniu. Wartości te zmierzono za pomocą

kwestionariusza WPAI (Work Productivity and Activity Impairment). Umożliwia on oszacowanie proporcji czasu pracy straconego z powodu choroby, osłabienia, a także nieobecności w pracy oraz obniżonej wydajności. Ogólne obniżenie wydajności wynika ze zmęczenia spowodowanego potrzebą nocnego oddawania moczu. Spadek wydajności jest wprost proporcjonalny do wzrostu nasilenia nokturii. Roczny koszt utraty wydajności pracy z powodu nokturii (≥ 2 wypróżnień/noc) w Stanach Zjednoczonych szacuje się na około 61 miliardów dolarów.

Publikacja *Kobelt 2003* [30] przedstawia wyniki badania obejmującego 203 chorych ze Szwecji, cierpiących na nokturie. Grupę kontrolną stanowiło 80 zdrowych osób. Odsetek całkowitego czasu pracy utraconego z powodu choroby w grupie kontrolnej wyniósł 4,61%, podczas gdy w grupie cierpiących na nokturie aż 13,80%. Ponadto większy procent osób w grupie chorych skorzystało ze zwolnienia lekarskiego (21% vs 12,4% w grupie kontrolnej). Tylko średnia liczba godzin opuszczonych w ciągu tygodnia okazała się być wyższa w grupie kontrolnej, gdyż 7 osób (9%) zgłosiło nieobecność 20-40h tygodniowo, podczas gdy w grupie chorych tylko 3,6% badanych, opuściła powyżej 20h. Są to jednak stosunkowo niskie odsetki, na których wynik mogły wpłynąć zdarzenia losowe (np. jednorazowa choroba). Powyższe dane potwierdzają, że wystąpienie nokturii wiąże się z ograniczeniem podaży pracy i tym samym prowadzi do spadku ogólnej produktywności.

Aspekty psychiczne i społeczne

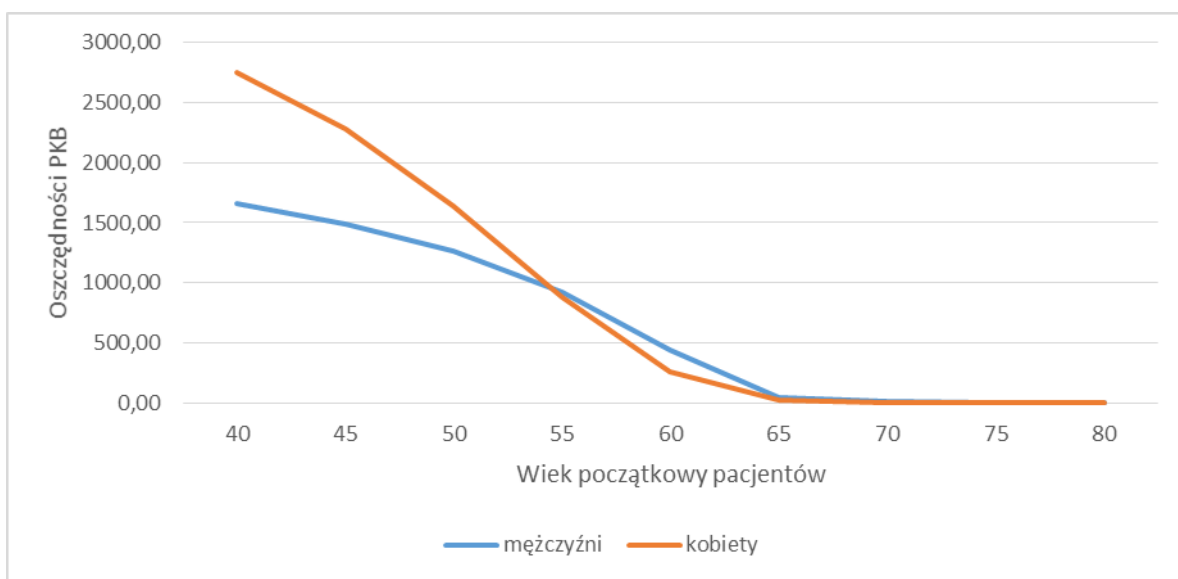
Do kosztów niematerialnych należą psychiczne konsekwencje choroby, m.in. drażliwość, zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych. U osób cierpiących na zaburzenia snu częściej występują również psychozy i zaburzenia lękowe, a ryzyko rozwoju depresji jest aż cztery razy wyższe niż u osób zdrowych. Choroba w znacznym stopniu wpływa też na ogólną jakość życia, kontakty zawodowe, rodzinne i towarzyskie. [24]

W analizie ekonomicznej podjęto próbę uwzględnienia perspektywy społecznej: obejmującej koszt utraconego PKB z tytułu mikcji. Wykazano, że stosowanie desmopresyny powoduje oszczędności polegające na zmniejszeniu utraconych dochodów wynoszące 330,76 PLN na osobę dla mężczyzn oraz 34,74 na osobę PLN dla kobiet. Przeciętna oszczędność wynikająca ze stosowania desmopresyny wynosi 164,05 PLN na osobę. Oszczędności są mniejsze w grupie kobiet niż mężczyzn co wynika z uwzględnienia w modelu wcześniejszego wieku przejścia na emeryturę kobiet jak również wyższego wieku początkowego kobiet. Oba założenia świadczą o zastosowaniu konserwatywnego podejścia w perspektywie społecznej.

Współczynnik ICUR (PLN/QALY) w perspektywie społecznej oraz w wariacie z RSS przyjmuje wartość 66,9 tys. dla mężczyzn, 74,6 tys. dla kobiet oraz 71,7 tys. ogółem, i jest niższy od współczynnika ICUR w perspektywie wspólnej oraz wyższy od współczynnika ICUR w perspektywie płatnika publicznego, co oznacza że oszczędności z tytułu zmniejszenia utraconych dochodów rekompensują częściowo koszt dopłaty pacjentów do leków. Należy zwrócić uwagę, że rekompensata ta jest wyższa dla młodszych pacjentów. W analizie podstawowej przyjęto konserwatywnie, że chorzy rozpoczynają leczenie w wieku ok. 62-64 lat. Na wykresie poniżej przedstawiono wielkość oszczędności z tytułu utraconego PKB na osobę w zależności od wieku początkowego, które wyznaczono podmieniając wiek początkowy chorych w modelu ekonomicznym.

Rysunek 17.

Wielkość oszczędności z tytułu zmniejszenia utraconego dochodu w zależności od wieku pacjentów.



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.

W przypadku porównania DDAVP vs. BSC w wariacie z uwzględnieniem RSS na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego** największy wpływ na wartość współczynnika kosztów-użyteczności mają dane wykorzystywane do modelowania skuteczności (testowano scenariusze wykorzystujące wyłącznie dane z badań C29/C31 oraz C36), co skutkuje spadkiem wartości ICUR o 50% (w przypadku modelowania w oparciu o dane z badania C36) lub wzrostem ICUR o 163% (w przypadku modelowania w

oparciu o dane z badania C29/31). Istotny wpływ na wynik analizy ma również parametr jakość życia chorych w poszczególnych stanach. W przypadku przyjęcia przez ten parametr rozkładu ryzyka zgonu dla kobiet z min. trzema mikcjami – zmiana ICUR wynosi 25%.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w przypadku **nie uwzględnienia RSS**, współczynnik ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Noqturina jest niższa niż:

- ⊗ [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego,
- ⊗ [REDACTED] w perspektywie wspólnej,
- ⊗ [REDACTED] w perspektywie społecznej.

W przypadku **uwzględnienia RSS**, współczynnik ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Noqturina jest niższa niż:

- ⊗ [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego,
 - ⊗ [REDACTED] w perspektywie wspólnej,
 - ⊗ [REDACTED] w perspektywie społecznej.
-

17. Załączniki

17.1. Rozkład wieku pacjentów chorych na nokturię

Czas do progresji niesprawności modelowano na podstawie danych z publikacji *Bosch 2010* [5]. Modelowanie czasu do progresji liczby mikcji wykonano w dwóch wariantach z podziałem na płeć chorych. Dane z wykresu odczytano za pomocą programu *Engauge* [26], a następnie przy użyciu dodatku Solver do programu Excel 2013 dopasowano trzy parametryczne funkcje przeżycia: rozkładu log-logistycznego, rozkładu log-normalnego oraz rozkładu Weibulla. Równania opisujące funkcje dożycia tych rozkładów przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 55.
Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa

Funkcja przeżycia	Równanie
Rozkład log-logistyczny	$\frac{1}{1 + \alpha t^\beta}$
Rozkład log-normalny	$1 - \Phi\left(\frac{\ln(t) - \alpha}{\beta}\right)$
Rozkład Weibulla	$\exp[-(\alpha t)^\beta]$

Ogólną postać modelu opisuje funkcja:

$$S_{obs}(i) = S_{dop}(i)^{HR(i)} + \varepsilon_i$$

$$HR(i) = \exp[\lambda \cdot b(i)]$$

Gdzie:

$S_{obs}(i)$ – obserwowana krzywa Kaplana-Meiera

$S_{dop}(i)$ – dopasowana krzywa z jednego z testowanych rozkładów

λ - wektora logarytmów współczynników hazardu

$b(i)$ – wektor parametrów objaśniających

ε_i – błąd losowy

Dla każdej płci dopasowano funkcje hazardu o parametrach:

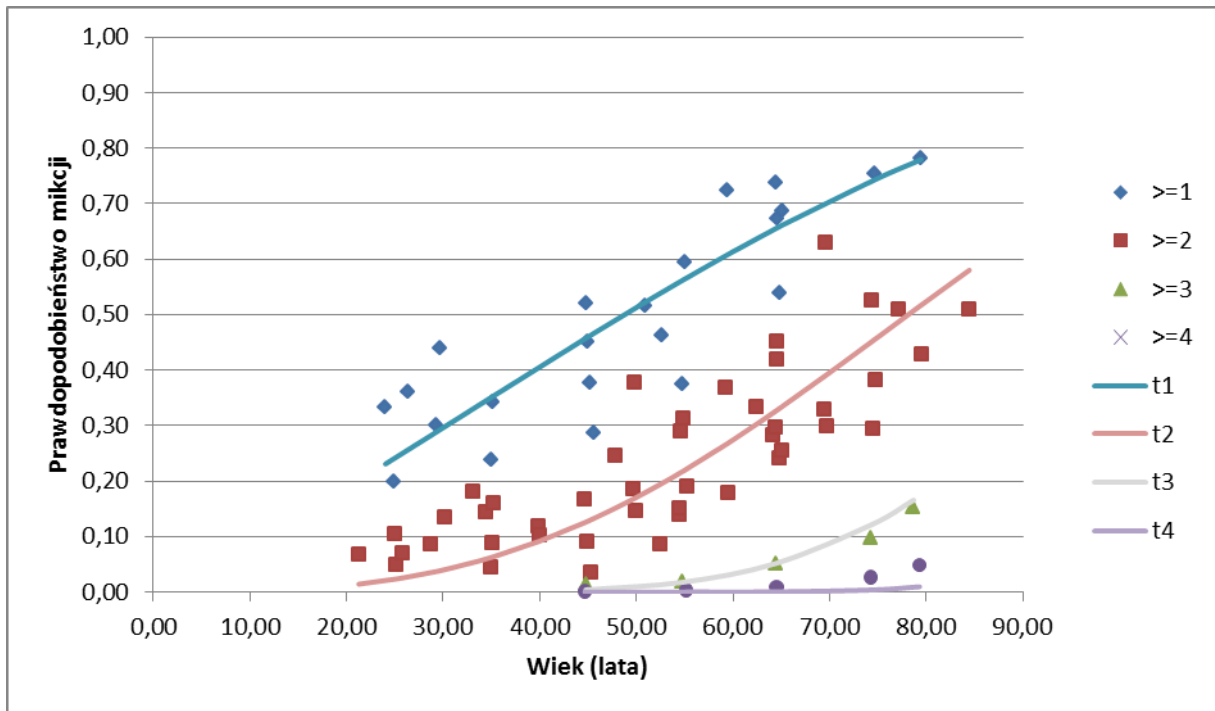
- Liczba mikcji (a_2);
- Płeć (a_1);
- Stała (a_0);

Tabela 56.
Parametry funkcji rozkładów prawdopodobieństwa

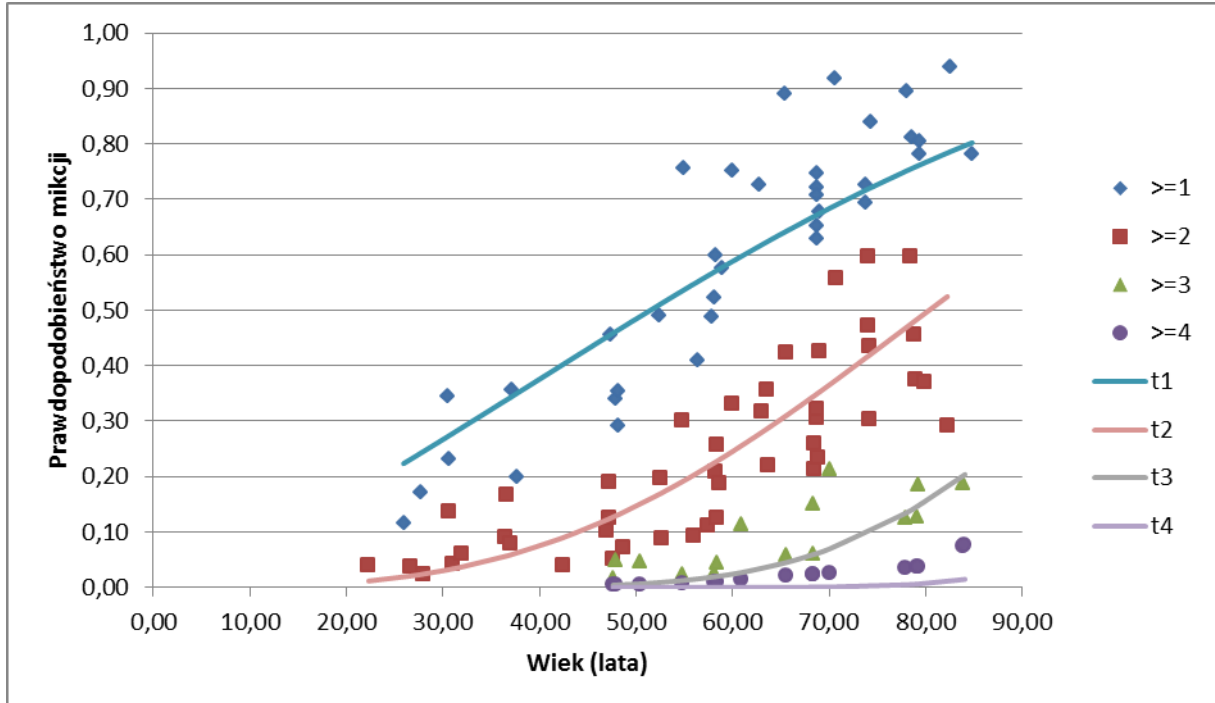
Parametr	Rozkład log-logistyczny	Rozkład log-normalny	Rozkład Weibulla
Parametry rozkładu bazowego			
α	$2,76 \cdot 10^{-6}$	5,14	0,01
β	3,44	0,06	2,71
Parametry funkcji hazardu			
A_0	-0,001	-6,85	-1,75
A_1	-0,01	-0,08	-0,08
A_2	0,86	0,98	0,97
Miary dopasowania			
Logarytm funkcji wiarygodności	138,30	198,7	200,64
Kryterium dopasowania AIC	-266,60	-387,39	-391,29
Wybrany rozkład		Weibulla	

Ze względu na najmniejszą wartość kryterium Akaike wybrany został rozkład Weibulla. Na wykresach przedstawiono liczbę mikcji dla kobiet i mężczyzn oraz ich wartości teoretyczne opisane rozkładem Weibulla.

Rysunek 18.
Liczba mikcji u kobiet ze względu na wiek – wartości empiryczne i teoretyczne

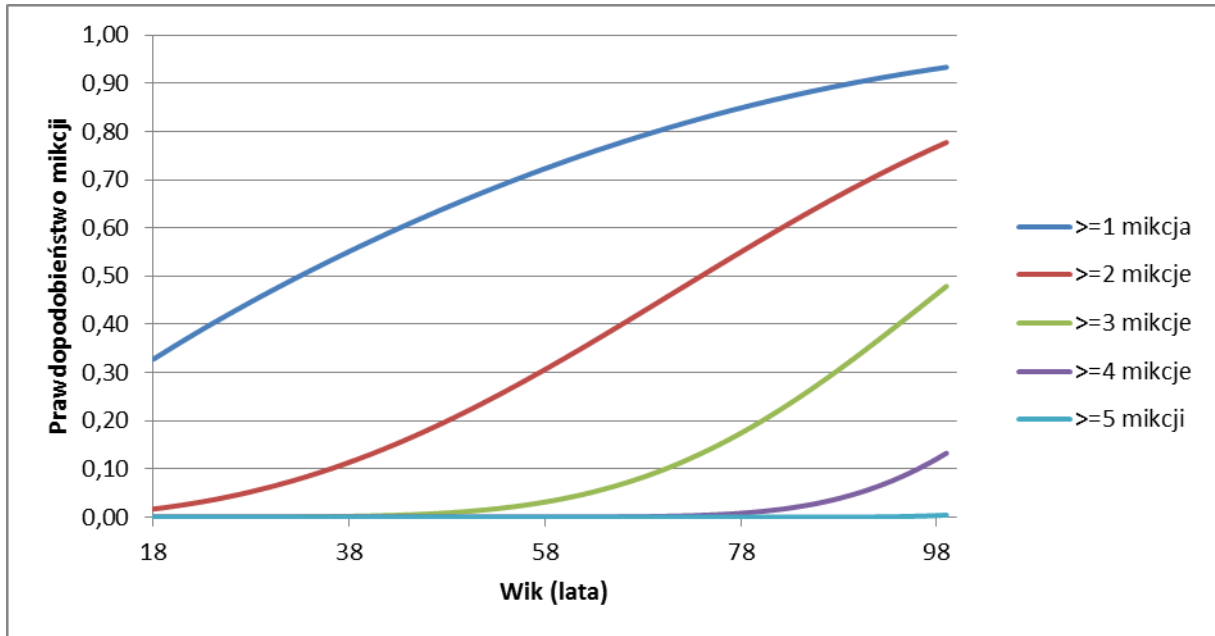


Rysunek 19.
Liczba mikcji u mężczyzn ze względu na wiek – wartości empiryczne i teoretyczne

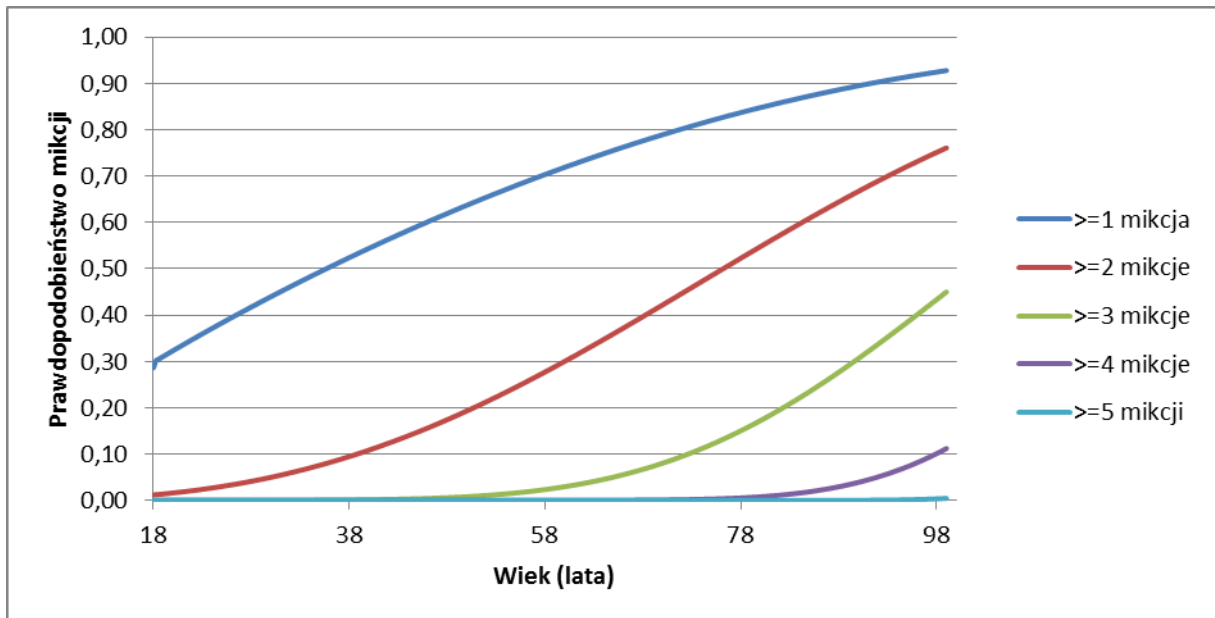


Korzystając z dopasowanego rozkładu Weibulla oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia mikcji nocnych – odpowiednio – co najmniej 1, 2, 3, 4 lub 5 w zależności od wieku w populacji kobiet i mężczyzn. Oszacowania przedstawiono na wykresach poniżej:

Rysunek 20.
Prawdopodobieństwo wystąpienia mikcji nocnych u kobiet



Rysunek 21.
Prawdopodobieństwo wystąpienia mikcji nocnych u mężczyzn



17.2. Dodatek matematyczny

17.2.1. Estymacja numeryczna macierzy przejścia pomiędzy stanami opisującymi liczbę mikcji

W rozdziale 7.2.2.1 opisano założenia dotyczące wyznaczenia macierzy przejścia pomiędzy stanami modelu M0-M5 na podstawie przeciętnej zmiany mikcji oraz odchylenia standardowego.

W przypadku stanów M0-M4 przyjęto, że początkowa liczba mikcji pochodzi z rozkładu jednostajnego. W związku z powyższym dystrybuanta rozkładu prawdopodobieństwa końcowej liczby mikcji (M) dana jest wzorem:

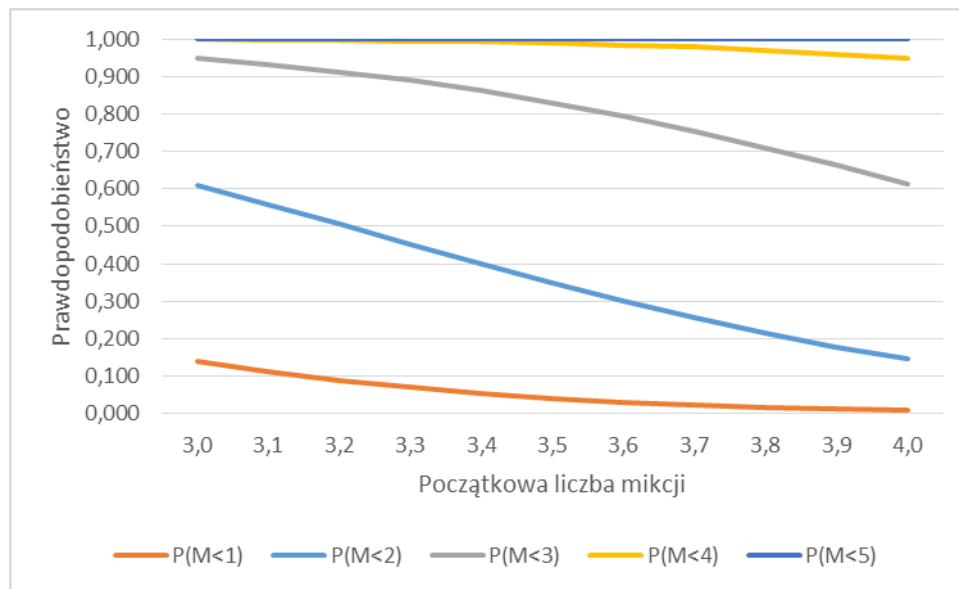
$$P(M < m | M > 0) = \int_a^{a+1} \frac{\phi\left(\frac{(m-u)-\mu}{\sigma}\right) - \phi\left(\frac{-u-\mu}{\sigma}\right)}{1 - \phi\left(\frac{-u-\mu}{\sigma}\right)} du$$

Oraz a jest granicą dolną przedziału liczby mikcji w danym stanie.

Oszacowanie prawdopodobieństwa $P(M < m | M > 0)$ (dalej $P(M < m)$) wykonano numerycznie za pomocą metody trapezów. W tym celu należy podzielić przedział $(a, a+1)$ na dowolną liczbę odcinków po czym wyznaczyć wartości $\phi\left(\frac{-u-\mu}{\sigma}\right)$ oraz $\phi\left(\frac{(m-u)-\mu}{\sigma}\right)$ na krańcach każdego z tych odcinków i podstawić je do wzoru całkowanej funkcji.

Numerycznym oszacowaniem całki jest suma pól trapezów znajdujących się pod wykresem całkowanej funkcji. Dokładność pomiaru zależy od długości odcinków stanowiących podstawy trapezów. W analizie podstawowej przyjęto, że każdy stan zdrowia dzieli się na 10 przedziałów o długości 0,1, stanowiących podstawy trapezów. W celu zbadania dokładności oszacowań testowano także przedziały o długości 0,25 i 0,05. Poniżej opisano sposób wyznaczenia numerycznego całki na przykładzie mężczyzny w stanie M3 stosującego DDAVP.

Rysunek 22.
Rozkład prawdopodobieństwa dla chorego mężczyzny stosującego DDAVP w stanie M3 w zależności od początkowej liczby mikcji



Na powyższym wykresie przedstawiono prawdopodobieństwo, że liczba nocnych mikcji u mężczyzny stosującego DDAVP jest mniejsza od 1, 2, 3, 4, i 5 w zależności od początkowej liczby nocnych mikcji. Sumując pola pod krzywymi:

- ⊗ P(M<1) możemy oszacować, prawdopodobieństwo że mężczyzna ze stanu M3 stosujący DDAVP będzie miał mniej niż jedną mikcję,
- ⊗ P(M<2) możemy oszacować, prawdopodobieństwo że mężczyzna ze stanu M3 stosujący DDAVP będzie miał mniej niż dwie mikcje,
- ⊗ P(M<3) możemy oszacować, prawdopodobieństwo że mężczyzna ze stanu M3 stosujący DDAVP będzie miał mniej niż trzy mikcje,

i analogicznie dla pozostałych krzywych. Pole pod krzywą wyznaczono ze wzoru:

$$\sum_{i=0}^9 0,1 \cdot \frac{P_m(3 + 0,1 \cdot (i + 1)) - P_m(3 + 0,1 \cdot i)}{2}$$

Gdzie $P_m(x)$ jest to wartość krzywej P(M<m) w punkcie x. W pozostałych stanach zdrowia należy zastąpić liczbę 3 odpowiednią wartością, np. 0 w stanie M0, 1 w stanie M1 itd.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie dystrybuanty liczby mikcji:

Tabela 57.
Dystrybuanta liczby mikcji dla chorego mężczyzny stosującego DDAVP, który znajdował się w stanie M3

P(M<1)	P(M<2)	P(M<3)	P(M<4)	P(M<5)
5,27%	36,01%	81,24%	98,37%	99,97%

W tabeli poniżej przedstawiono wzory zastosowane do wyznaczenia prawdopodobieństw przejścia ze stanu M3 do poszczególnych stanów zdrowia i odpowiadające im wartości:

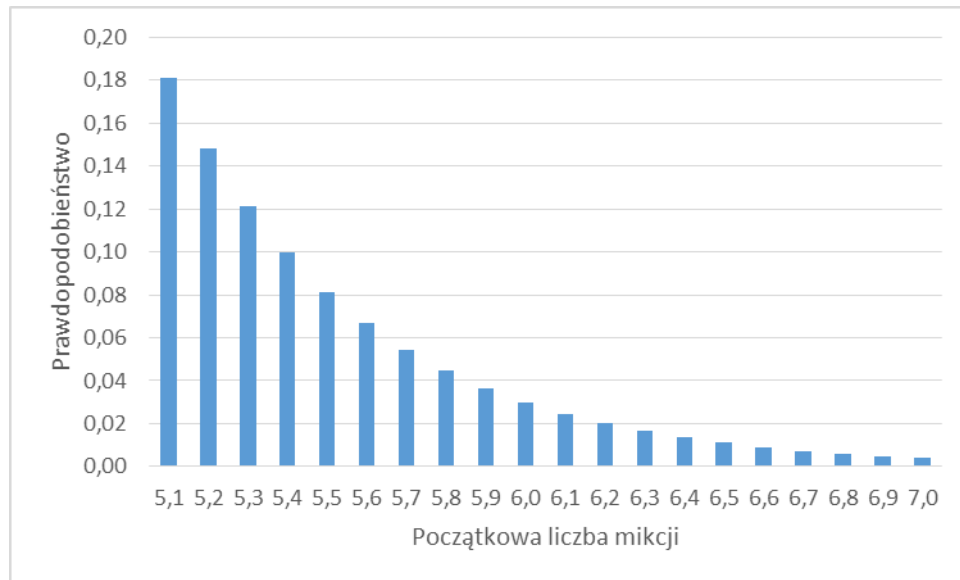
Tabela 58.
Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu M3 do pozostałych stanów w modelu (oraz pozostania w stanie M3) dla chorego mężczyzny stosującego DDAVP

M0	M1	M2	M3	M4	M5
P(M<1)	P(M<2)- P(M<1)	P(M<3)- P(M<2)	P(M<4)- P(M<3)	P(M<5)- P(M<4)	1- P(M<5)
5,3%	30,7%	45,2%	17,1%	1,6%	0,0%

Analogiczne obliczenia wykonano dla pozostałych stanów zdrowia, w grupach kobiet i mężczyzn stosujących DDAVP lub BSC. W ten sposób otrzymano prawdopodobieństwa przejścia ze stanów M0-M4 do stanów M1-M5 (patrz Tabela 5, Tabela 6).

W stanie M5 początkowa liczba mikcji chorego znajduje się w przedziale $\langle 5, \infty \rangle$, w związku z czym przyjęto, że pochodzi z rozkładu wykładniczego z oczekiwaną liczbą mikcji powyżej 5 równą 0,5, zgodnie z definicją stanu (patrz Tabela 1). Na wykresie poniżej przedstawiono rozkład prawdopodobieństwa liczby nocnych mikcji ($P_U(x)$) w stanie M5.

Rysunek 23.
Rozkład liczby nocnych mikcji w stanie M5



Oszacowanie dystrybuanty liczby nocnych mikcji wykonano za pomocą wzoru:

$$\sum_{i=1}^{150} P_U(5 + 0,1 \cdot i) \cdot P_m(5 + 0,1 \cdot i)$$

Ponieważ $m \rightarrow \infty$, do obliczeń przyjęto $i = 150$ co odpowiada maksymalnej teoretycznej liczbie mikcji równej 20. Należy jednak zwrócić uwagę, że rozkład wykładniczy osiąga wartości bliskie zera dla liczby mikcji równej 7,7.

Macierze przejścia zostały oszacowane numerycznie, w związku czym precyzja oszacowań jest uzależniona od przyjętej podstawy trapezu (precyzji całkowania): 0,1. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie macierzy przejścia oszacowanych przy założeniu alternatywnych precyzji całkowania: 0,25 i 0,05 dla mężczyzny stosującego DDAVP.

Tabela 59.
Ocena wpływu precyzji całkowania na macierz przejścia

Precyzja całkowania	Liczba mikcji	<0,1)	<1,2)	<2,3)	<3,4)	<4,5)	5+
0,25	<0,1)	92,9%	7,0%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	<1,2)	72,6%	25,2%	2,2%	0,0%	0,0%	0,0%

Precyzja całkowania	Liczba mikcji	<0,1)	<1,2)	<2,3)	<3,4)	<4,5)	5+
	<2,3)	33,0%	47,4%	17,9%	1,7%	0,0%	0,0%
	<3,4)	5,4%	30,7%	45,0%	17,2%	1,6%	0,0%
	<4,5)	0,2%	5,4%	30,6%	44,9%	17,2%	1,7%
	5+	0,0%	0,2%	4,5%	28,0%	43,0%	24,3%
0,1	<0,1)	93,0%	6,9%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	<1,2)	72,7%	25,1%	2,2%	0,0%	0,0%	0,0%
	<2,3)	32,9%	47,6%	17,8%	1,6%	0,0%	0,0%
	<3,4)	5,3%	30,7%	45,2%	17,1%	1,6%	0,0%
	<4,5)	0,2%	5,2%	30,7%	45,2%	17,1%	1,6%
	5+	0,0%	0,2%	5,6%	30,5%	42,0%	21,7%
0,05	<0,1)	93,0%	6,9%	0,1%	0,0%	0,0%	0,0%
	<1,2)	72,7%	25,1%	2,2%	0,0%	0,0%	0,0%
	<2,3)	32,9%	47,7%	17,8%	1,6%	0,0%	0,0%
	<3,4)	5,3%	30,7%	45,3%	17,1%	1,6%	0,0%
	<4,5)	0,2%	5,2%	30,7%	45,2%	17,1%	1,6%
	5+	0,0%	0,3%	6,0%	31,3%	41,6%	20,9%

Powyższa tabela pokazuje, że całkowanie za pomocą metody trapezu jest wyjątkowo odporne na zmianę precyzji całkowania. Prawdopodobieństwa przejścia nie uległy zmianie w przypadku dwukrotnego zwiększenia precyzji całkowania w stosunku do 0,1. W przypadku całkowania za pomocą sumy iloczynu prawdopodobieństwa wyniki są mniej odporne na zmianę precyzji, dlatego metoda ta została zastosowana jedynie dla bardzo skrajnego i rzadko występującego stanu zdrowia. Należy także podkreślić, że różnice pomiędzy skrajnymi oszacowaniami nie są duże. Na tej podstawie, można ocenić że numeryczna aproksymacja macierzy przejścia daje wiarygodne wyniki.

17.2.2. Równania modelu ekonomicznego

W tym rozdziale przyjmujemy następujące oznaczenia:

- ⊗ Wektor, którego i -te elementy są iloczynami i -tych elementów wektorów a i b , oznaczamy $a \times b$, tj.:

$$a \times b = (a_1 \cdot b_1, a_2 \cdot b_2, \dots, a_n \cdot b_n).$$

- ⊕ Sumę elementów wektora $a = (a_1, a_2, \dots, a_n)$ oznaczamy: $\sum a$, tj.:

$$\sum a = a_1 + a_2 + \dots + a_n$$

⊕ Sumę iloczynów elementów dwóch wektorów a i b oznaczamy: $\sum(a \times b)$, tj.:

$$\sum(a \times b) = a_1 \cdot b_1 + a_2 \cdot b_2 + \dots + a_n \cdot b_n$$

Rozkład pacjentów w czasie pierwszej linii leczenia w modelu

Niech $M_t = (M0_t, M1_t, M2_t, M3_t, M4_t, M5_t)$ oznacza rozkład chorych w stanach M0-M1 w dowolnym cyklu (czasie) modelu. Biorąc pod uwagę naturalne tempo progresji choroby (rozdział 7.2.1), macierz przejścia pomiędzy stanami M0-M1 wynikającą z zastosowanych terapii (rozdział 7.2.2), prawdopodobieństwo hiponatremii (rozdział 7.2.3) prawdopodobieństwo zgonu (rozdział 7.2.4), oraz pozostałe założenia dotyczące dyskontynuacji lub powrotu do leczenia (rozdział 7.5) przyjmujemy, że:

$$M_t = \begin{cases} n_0 \Leftrightarrow t = 0 \\ [(n_t e_i) \times p_t] \cdot (1 - h_i) \cdot (L_{t-1} - D_{t-1} + R_{t-1}) \Leftrightarrow t > 0 \end{cases}$$

$$L_t = \begin{cases} 1 \Leftrightarrow t = 0 \\ \sum M_t \Leftrightarrow t > 0 \end{cases}$$

$$D_t = \begin{cases} 0 \Leftrightarrow t = 0 \\ M3_t + M4_t + M5_t \Leftrightarrow t > 0 \end{cases}$$

$$R_t = \begin{cases} 0 \Leftrightarrow t = 0 \\ r \cdot H_t \Leftrightarrow t > 0 \end{cases}$$

$$H_t = \begin{cases} 0 \Leftrightarrow t = 0 \\ \sum \{[(n_t e_i) \times p_t] \cdot h_i \cdot (L_{t-1} - D_{t-1} + R_{t-1})\} \Leftrightarrow t > 0 \end{cases}$$

Gdzie:

M_t – rozkład pacjentów w stanach M0-M5 w czasie t ,

L_t – liczba pacjentów leczonych w pierwszej linii leczenia w modelu za pomocą technologii wnioskowanej lub komparatora w czasie t ,

D_t – Liczba pacjentów przerywających leczenie z powodu nieskuteczności w czasie t ,

R_t – Liczba pacjentów powracających do leczenia po opanowaniu hiponatremii w czasie t ,

H_t – Liczba pacjentów z hiponatremią w czasie t ,

n_t – wektor naturalnego przebiegu choroby w czasie t , o wymiarach 1×6 ,

e_i – stała w czasie macierz przejścia pomiędzy stanami M0-M5, która zależy od technologii medycznej i (DDAVP lub BSC), o wymiarach 6×6 ,

p_t – wektor prawdopodobieństw przeżycia o wymiarach 1×6 ,

h_i – prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii, które zależy od technologii medycznej i (DDAVP lub BSC),

r – odsetek chorych powracających do leczenia po opanowaniu hiponatremii.

Liczbę pacjentów trwale przerywających leczenie z powodu hiponatremii dana jest wzorem: $(1 - r) \cdot H_t$.

Liczbę zgonów (Z_t) w trakcie pierwszej linii leczenia opisuje równanie:

$$Z_t = \begin{cases} 0 & \Leftrightarrow t = 0 \\ \sum \{[(n_t e_i) \times (1 - p_t)] \cdot h_i \cdot (L_{t-1} - D_{t-1} + R_{t-1})\} & \Leftrightarrow t > 0 \end{cases}$$

Rozkład pacjentów po dyskontynuacji DDAVP z powodu hiponatremii

Chorzy, którzy odpowiadali na DDAVP ale wystąpiła u nich hiponatremia wymagająca trwałego przerwania leczenia mogą kontynuować terapię behawioralną. Struktura powyższego modelu pozostaje bez zmian z tym, że równania M_t , L_t , D_t , R_t , H_t i Z_t odnoszą się teraz do liczby chorych w drugiej linii leczenia. W związku z tym wszystkie wartości w czasie $t = 0$ wynoszą 0, a dodatkowo w powyższych równaniach formułę:

$$(L_{t-1} - D_{t-1} + R_{t-1})$$

należy zamienić na:

$$(L_{t-1} - D_{t-1} + R_{t-1} + T_{t-1})$$

Gdzie:

T_t – liczba pacjentów, którzy trwale przerwali pierwszą linię leczenia z powodu hiponatremii w czasie t .

Rozkład pacjentów w trakcie naturalnej progresji choroby

W grupie chorych, którzy przerwą leczenie z powodu braku skuteczności lub trwale przerwą leczenie z powodu hiponatremii liczba mikcji będzie zmieniać się zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby. Przyjęto, że prawdopodobieństwo hiponatremii, u chorych, którzy nie leczą się wynosi 0, w związku z czym modelowanie przejścia pomiędzy stanami zdrowia uległo uproszczeniu.

Niech S_t oznacza skumulowaną liczbę chorych, którzy trwale przegrali leczenie w dowolnej linii leczenia i nie kontynuują leczenia w ramach dodatkowej drugiej linii po hiponatremii.

Skumulowaną liczbę zgonów (Z_t) w trakcie naturalnego przebiegu w czasie $t > 0$ choroby wyznacza równanie

$$Z_t = \sum [n_t \times (1 - p_t)] \cdot N_{t-1} + Z_{t-1}$$

$$N_t = S_t - Z_t$$

Gdzie:

N_t – liczba chorych, żyjących po trwałym przerwaniu aktywnego leczenia.

Rozkład chorych M_t po przerwaniu aktywnego leczenia dany jest równaniem:

$$M_t = n_t \cdot N_t$$

Ponadto, w czasie $t = 0$: S_t , N_t , Z_t są równe 0.

17.3. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.3.1. 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:** dorośli chorzy z objawami nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem.
- ⊗ **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.

17.3.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię wyszukiwania²², zaprezentowaną w tabeli poniżej). Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 60.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych

--	--	--

²² Podkreślić należy, że w analizowanym problemie zdrowotnym dostępnych jest bardzo dużo publikacji poglądowych, w których nie jest analizowana jakość życia chorych. Dlatego w niniejszej analizie zdecydowano się na zastosowanie bardziej swoistej strategii, w wyniku której poszukiwano badań oceniających jakość życia chorych.

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2017

Zakładaniem wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiającą ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

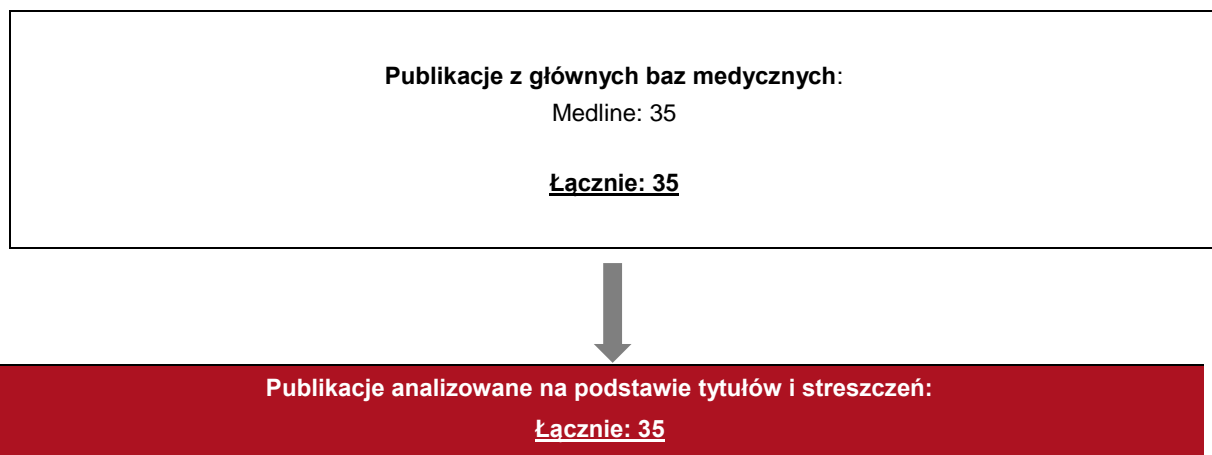
17.3.3. Selekcja badań

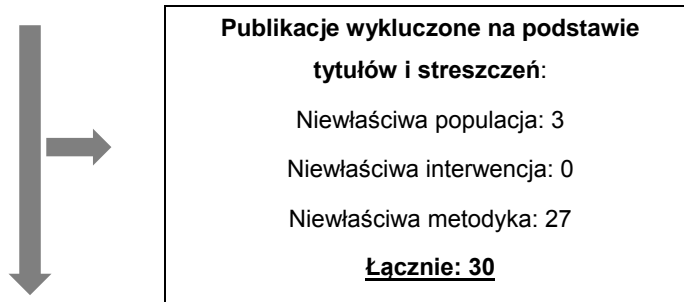
Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (GB, MD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze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

Proces selekcji badań do oceny jakości życia zobrazowano na diagramie PRISMA [40], przedstawionym poniżej.

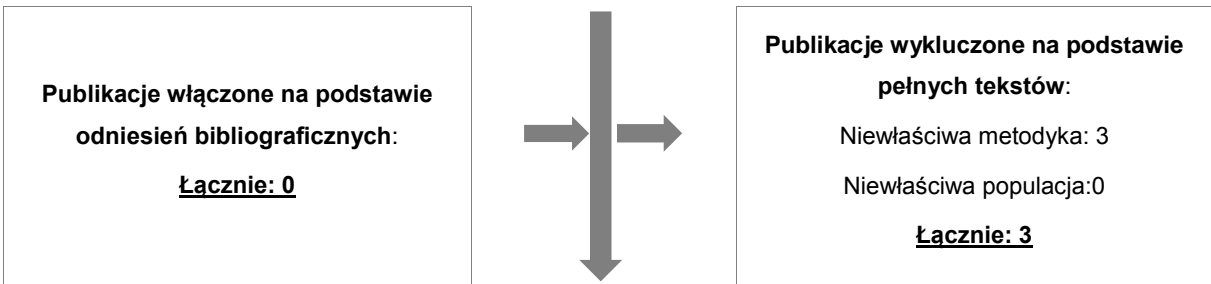
Rysunek 24.

Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych





Publikacje włączone do analizy pełnych tekstów:
Łącznie: 5



Publikacje włączone do analizy:
Łącznie: 2

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 35 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 5 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.3.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia chorych: Kobelt 2003 [25], Andersson 2016 [3].

Dane do badania Andersson 2016 zestawiono z dwóch źródeł: 2013 DSP (Disease Specific Programme) oraz z ankiety dotyczącej zdrowia w Anglii 2011 (HSFE). Dane odnośnie pacjentów cierpiących na nokturie zaczerpnięto z badania DSP, podczas gdy populację kontrolną (bez nokturii) zaczerpnięto zarówno z badań DSP jak i HSFE. Ogólny wynik EQ-5D był znacznie niższy dla pacjentów cierpiących na nokturie w porównaniu z grupą kontrolną (0,781 vs 0,836). Badani pochodzili ze Stanów Zjednoczonych, Niemiec, Hiszpanii, Francji oraz Wielkiej Brytanii. 4 931 badanych wypełniło kwestionariusz EQ-5D-5L, którego wyniki przedstawia Tabela 61.

Tabela 61.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Liczba nocnych mikcji	EQ-5D-5L
0-1	0,88
2	0,84
3	0,83
4	0,83
≥5	0,79

W badaniu Kobelt 2003 wzięło udział 203 pacjentów ze Szwecji cierpiących na nokturie oraz 80 należących do grupy kontrolnej (zdrowych). Wynik kwestionariusza EQ-5D dla grupy kontrolnej wyniósł $0,90 \pm 0,12$, natomiast dla chorych na nokturie $0,81 \pm 0,17$.

Użyteczności w zależności od liczby mikcji w ciągu nocy, a także płci przedstawia Tabela 62.

Tabela 62.

Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Liczba nocnych mikcji	Użyteczności
-----------------------	--------------

	Mężczyzna	Kobieta
1	0,8762	0,8097
2	0,8496	0,7831
3	0,8231	0,7566
4+	0,7965	0,7300

17.4. 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.

17.4.1. 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:** dorośli chorzy z objawami nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem;
- ⊕ **interwencja:** desmopresyna (lek Noqturina®);
- ⊕ **komparatory:** BSC;
- ⊕ **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.

Należy zaznaczyć, że przegląd innych analiz ekonomicznych wykonano w pełnej populacji, w której technologia wnioskowana (lek Noqturina®) może być zastosowana. Lek Noqturina® nie posiada innych wskazań rejestracyjnych dlatego nie możliwe było wykonanie przeglądu w szerszej populacji. W związku ze spodziewanym nieodnalezieniem analiz ekonomicznych faktycznie w przeglądzie zastosowano kryterium populacji: chorzy na nokturię.

17.4.2. 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 63.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz ekonomicznych

I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
I	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2017

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

Tabela 64.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
1	Desmopressin	0
2	Desmopressine	0
3	Noqturina	0
4	Desmopresina	0
5	Desmopressina	0
6	Nocdurna	0
7	Noqdirna	0
8	Nokdirna	0
9	DDAVP	0

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2017

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

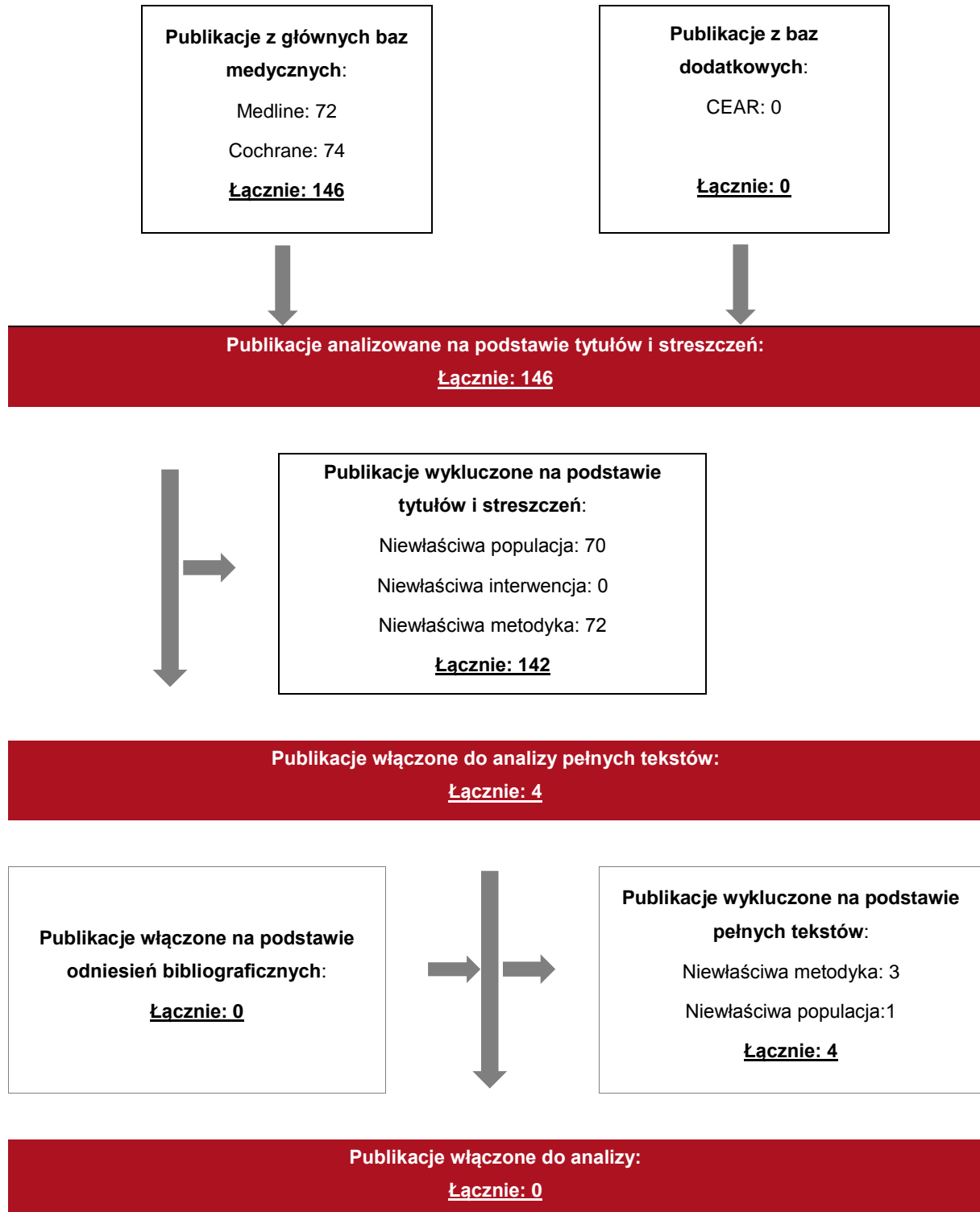
17.4.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (GB, MD). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.4.1.

Proces selekcji innych analiz ekonomicznych zobrazowano na diagramie PRISMA [40], przedstawionym poniżej.

Rysunek 25.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 146 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 72 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 74 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji.

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

17.4.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania desmopresyny w porównaniu z BSC w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych.

17.5. 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 Noqturina® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [37]. 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 zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

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

Tabela 65.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 10.
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 17.4.
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:	TAK, rozdział 10.2.

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	
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	TAK, rozdział 10.1
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	TAK, 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 opcjonalną)	n/d
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	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
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	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	
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	TAK, rozdział 17.
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.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <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)	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

18. Spis tabel

Tabela 1. Opis stanów uwzględnionych w modelu.....	21
Tabela 2. Parametry demograficzne w populacji docelowej.....	25
Tabela 3. Efekty zdrowotne w poszczególnych badaniach	27
Tabela 4. Przeciętne efekty zdrowotne na podstawie badań CS29, CS36, CS40 i CS41	28
Tabela 5. Macierze przejścia dla mężczyzn.....	30
Tabela 6. Macierze przejścia dla kobiet.....	30
Tabela 7. Prawdopodobieństwo wystąpienia hiponatremii na cykl	32
Tabela 8. Odsetek chorych zgłaszających upadki i urazy w ciągu 12 miesięcy w zależności od wieku.....	34
Tabela 9. Oszacowania parametrów modelu ryzyka upadków.....	35
Tabela 10. Wartość OR dla upadku w zależności od liczby nocnych mikcji	37
Tabela 11. Odsetek chorych przerywających leczenie po wystąpieniu hiponatremii	41
Tabela 12. Użyteczności uwzględnione w analizie (w przeliczeniu na rok)	43
Tabela 13. Użyteczności w stanie <i>Hiponatremia</i>	44
Tabela 14. Jakości życia po złamaniu.	45
Tabela 15. Jakość życia po złamaniu nadgarstka.....	45
Tabela 16. Jakości życia w złamaniach nadgarstka i biodra.	46
Tabela 17. Obniżki użyteczności spowodowane złamaniami uwzględnione w analizie podstawowej.....	47
Tabela 18. Koszt świadczeń realizowanych w ramach AOS oraz SZP na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ.....	49

Tabela 19. Charakterystyka cenowa leku Noqturina [®] (desmopresyna).....	51
Tabela 20. Koszt desmopresyny (PLN) w przeliczeniu na cykl (kwartał).....	51
Tabela 21. Charakterystyka cenowa leku Noqturina [®] (desmopresyna) wyznaczona w oparciu o DDD.....	53
Tabela 22. Charakterystyka cenowa leku Noqturina [®] (desmopresyna) wyznaczona w oparciu o jednakowe PDD (50 µg).....	54
Tabela 23. Charakterystyka cenowa leku Noqturina [®] (desmopresyna) wyznaczona w oparciu o jednakowe PDD (25 µg).....	55
Tabela 24. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę wycenione zgodnie z modelem „flat price”.....	56
Tabela 25. Leczenie hiponatremii w zależności od stopnia hiponatremii.....	58
Tabela 26. Koszt leczenia hiponatremii w zależności od zastosowanej terapii.....	59
Tabela 27. Koszt leczenia hiponatremii w zależności od stopnia hiponatremii.....	60
Tabela 28. Koszt leczenia urazów u osób poniżej 65 roku życia.....	61
Tabela 29. Koszt leczenia urazów u osób powyżej 65 roku życia.....	61
Tabela 30. Częstość monitorowania chorych nie stosujących desmopresyny.....	62
Tabela 31. Częstość monitorowania chorych stosujących desmopresynę.....	63
Tabela 32. Częstość monitorowania chorych stosujących desmopresynę.....	64
Tabela 33. Częstość monitorowania chorych stosujących DDAVP lub BSC.....	65
Tabela 34. Liczba świadczeń wykonywanych rocznie w ramach monitorowania leczenia nokturii.....	65
Tabela 35. Roczny koszt monitorowania chorych leczonych na nokturię.....	66
Tabela 36. Utrata produktywności w zależności od liczby mikcji (<i>Kobel't 2003</i>).....	67

Tabela 37. Koszt utraconej produktywności w cyklach w modelu	67
Tabela 38. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	68
Tabela 39. Zestawienie kosztów dla porównania technologii wnioskowanej (DDAVP) z komparatorem (BSC).....	71
Tabela 40. Zestawienie efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej (DDAVP) z komparatorem (BSC).....	72
Tabela 41. Zestawienie inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ICUR) wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora	73
Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	75
Tabela 43. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	77
Tabela 44. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja bez RSS w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej	79
Tabela 45. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - wersja z RSS w perspektywie płatnika publicznego, wspólnej oraz społecznej.....	81
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych – ICUR oraz ceny progowe w wersji bez RSS	84
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych – ICUR oraz ceny progowe w wersji z RSS.....	87
Tabela 48. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości	91
Tabela 49. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości	94

Tabela 50. Wyniki walidacji wewnętrznej.....	97
Tabela 51. Porównanie wyników dotyczących dyskontynuacji.....	100
Tabela 52. Porównanie wyników dotyczących dyskontynuacji bez uwzględnienia złamania protokołu.....	100
Tabela 53. Porównanie odsetka dyskontynuacji z powodu nietolerancji	101
Tabela 54. Porównanie analizy przedstawionej w Szkocji i niniejszej analizy	105
Tabela 55. Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa	110
Tabela 56. Parametry funkcji rozkładów prawdopodobieństwa	111
Tabela 57. Dystrybuanta liczby mikcji dla chorego mężczyzny stosującego DDAVP, który znajdował się w stanie M3	116
Tabela 58. Prawdopodobieństwo przejścia ze stanu M3 do pozostałych stanów w modelu (oraz pozostania w stanie M3) dla chorego mężczyzny stosującego DDAVP	116
Tabela 59. Ocena wpływu precyzji całkowania na macierz przejścia.....	117
Tabela 60. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	122
Tabela 61. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	125
Tabela 62. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	125
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazach Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia analiz ekonomicznych.....	127

Tabela 64. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	127
Tabela 65. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	131

19. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	21
Rysunek 2. Schemat postępowania terapeutycznego.....	22
Rysunek 3. Wskaźniki chorobowości w zależności od wieku	24
Rysunek 4. Rozkład liczby mikcji u chorych na nokturie uwzględniony w analizie ekonomicznej.....	26
Rysunek 5. Przeżycie całkowite chorych w populacji docelowej	33
Rysunek 6. Ryzyko upadków - dopasowanie prognoz do danych empirycznych	36
Rysunek 7. Ryzyko upadków - dopasowanie prognoz do danych empirycznych	36
Rysunek 8. Ryzyko urazów i złamań w zależności od liczby mikcji i wieku	38
Rysunek 9. Aktywność zawodowa kobiet i mężczyzn w zależności od wieku	39
Rysunek 10. Obniżki użyteczności wynikające ze złamań	47
Rysunek 11. Zakres wartości odwróconego rozkładu beta w zależności od wartości parametru beta na przykładzie populacji mężczyzn stosujących DDAVP.....	93
Rysunek 12. Rozkład gęstości wieku chorych z co najmniej dwoma nocnymi mikcjami.....	93
Rysunek 13. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości.....	95
Rysunek 14. Prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii względem progu opłacalności.....	96
Rysunek 15. Konsekwencje nokturii uwzględnione w analizie ekonomicznej.....	99
Rysunek 16. Przeżycie całkowite chorych z co najmniej 3 mikcjami	102
Rysunek 17. Wielkość oszczędności z tytułu zmniejszenia utraconego dochodu w zależności od wieku pacjentów.....	108

Rysunek 18. Liczba mikcji u kobiet ze względu na wiek – wartości empiryczne i teoretyczne	111
Rysunek 19. Liczba mikcji u mężczyzn ze względu na wiek – wartości empiryczne i teoretyczne	112
Rysunek 20. Prawdopodobieństwo wystąpienia mikcji nocnych u kobiet.....	113
Rysunek 21. Prawdopodobieństwo wystąpienia mikcji nocnych u mężczyzn.....	113
Rysunek 22. Rozkład prawdopodobieństwa dla chorego mężczyzny stosującego DDAVP w stanie M3 w zależności od początkowej liczby mikcji	115
Rysunek 23. Rozkład liczby nocnych mikcji w stanie M5	117
Rysunek 24. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	123
Rysunek 25. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	129

20. Bibliografia

1. Abimanyi-Ochom J., Watts J., Borgström F. i in., *Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusICUROS)*, 2015
 2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment)*, Warszawa 2016
 3. Andersson F. i in., *Assessing the impact of nocturia on healthrelated quality-of-life and utility: results of an observational survey in adults*, Journal of Medical Economics, 2016
 4. Asplund R., *Hip fractures, nocturia, and nocturnal polyuria in the elderly*, Archives of Gerontology and Geriatrics 2006, 43(3), pp. 319-326
 5. Asplund R., *Mortality in the elderly in relation to nocturnal micturition*. BJU International 1999, 84(3), 297-301
 6. Baza Demografia GUS, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/>
 7. Borgström F., Zethraeus N., Johnell O. i in., *Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden*, 2005
 8. Bosch J., Weiss J., *The prevalence and causes of nocturia*, The Journal of Urology 2010, 194(2), 440-446
 9. CESifo DICE Report 2/2012, *End of life drug policies in the UK, Australia and Germany*
 10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Noqturina[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 11. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 12.12.2011 r.)
 12. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 13. Dimitriou R., Calori G., Giannoudis P., *Improving patients' outcomes after osteoporotic fractures*, future medicine, 2012, 7(1), 109–124
 14. ██████████ Noqturina[®] w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych – Analiza kliniczna
 15. ██████████ Noqturina[®] w objawowym leczeniu nokturii spowodowanej idiopatycznym nocnym wielomoczem u dorosłych – Analiza problemu decyzyjnego
-

-
16. Endeshaw Y., Schwartz A., Stone K., i in., *Nocturia, insomnia symptoms and mortality among older men: The health, aging and body composition study*, Journal of Clinical Sleep Medicine 2016, 12(6): pp.789-96
 17. FDA, *Desmopressin Orally Disintegrating Tablet for the Treatment of Nocturia Due to Nocturnal Polyuria in Adults*, Briefing Document, Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee, 2015
 18. Główny urząd statystyczny, *Struktura ludności według wieku od 1970 r.*, <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-piramida/> (dostęp online 06.06.2017)
 19. Holm-Larsen T., Andersson F., Yankov V., Norgaard., *One month after treatment initiation nocturia patients slept significantly longer and better on treatment than placebo patients*, Value in Health, Conference: ISPOR 18th Annual International Meeting 2013;16 (3): A183
 20. Holm-Larsen T., Malmberg A., Meulen E., Norgaard J.P., *Is the reduction to less than two nocturnal voids a relevant clinical treatment goal in nocturia patients?*, European Urology (Suppl.) 2015;14 (2): e274-e274a
 21. Holm-Larsen T., Meulen E., Norgaard J.P., KoldOlesen T., *When is treatment clinically relevant compared to placebo for studies in nocturia?*, Neurourology and urodynamics 2014; 33 (6): 790-791
 22. Holm-Larsen T., *The Economic Impact of Nocturia*, Neurourology and Urodynamics, 2014, 33, 10–14
 23. Holm-Larsen T., Weiss JP., Langkilde LK. *Economic burden of nocturia in the US adult population*, The Journal of Urology , 2010, 183(1). E1.
 24. http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?1289_ (data dostępu 28.07.2017)
 25. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (data dostępu 28.08.2017)
 26. Juul K.V., Klein B.M., Norgaard J.P., *Long-term durability of the response to desmopressin in female and male nocturia patients*, Neurourology and urodynamics 2013; 32 (4): 363-370
 27. Juul K.V., Klein B.M., Sandström R. i in., *Gender difference in antidiuretic response to desmopressin*, American journal of physiology. Renal physiology 2011; 300 (5): F1116-1122
-

-
28. Juul K.V., Malmberg A., van der Meulen E. i in., *Low-dose desmopressin combined with serum sodium monitoring can prevent clinically significant hyponatraemia in patients treated for nocturia*, BJU International 2016; 119: 776–784
 29. Kapała A., *Zaburzenia snu w kontekście przemian cywilizacyjnych*, Sztuka Leczenia 2014, nr 3(4), pp. 35-44
 30. Kobelt G., Borgström F., Mattiasson A., *Productivity, vitality and utility in a group of healthy professionally active individuals with nocturia*, BJU International 2003, 91(3), 190-195
 31. Kokot F., Franek E., *Zaburzenia gospodarki sodowej*, red. Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, Kraków 2012, 2354-2359
 32. Lexchin J., *Pricing of multiple dosage prescription medications: an analysis of the Ontario Drug Benefit Formulary*, Health Policy 2009, 91(2), pp. 142-147
 33. Lips P., Jameson K., Bianchi M. i in., *Validation of the IOF quality of life questionnaire for patients with wrist fracture*, Osteoporosis International 2010, 21(1): pp. 61-70
 34. Nakagawa H., Niu K., Hozawa A., i in., *Impact of nocturia on bone fracture and mortality in older individuals: a Japanese longitudinal cohort study*, The Journal of Urology 2010, 184(4): pp.1413-1418
 35. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Guide to the Methods of Technology Appraisals*. 2008
 36. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Nocturnal and nocturnal polyuria in men with lower urinary tract symptoms: oral desmopressin*, 9 kwietnia 2013, <https://www.nice.org.uk/advice/esuom10/chapter/Key-points-from-the-evidence> (dostęp online: 12.06.2017)
 37. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2017 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/>
 38. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013–2015; M.P. 2012 nr 0 poz. 836
-

-
39. Polskie Towarzystwo Urologiczne, Baranowski W., Barcz E., Chłosta P. i in., *Rekomendacje diagnostyczno-lecznicze dla pacjentów z nokturią*, Przegląd Urologiczny, Suplement 5 (105) 2017
 40. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.09.2011)
 41. 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> (data dostępu: 12.12.2011 r.)
 42. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
 43. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 9 września 2016 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2017 r. <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20160001456>
 44. Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 12 września 2017 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2018 r. <http://dziennikustaw.gov.pl/du/2017/1747>
 45. Sand P., Dmochowski R., Reddy J. i in., *Efficacy and Safety of Low Dose Desmopressin Orally Disintegrating Tablet in Women with Nocturia: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study*, 2013
 46. Sand P.K., Dmochowski R.R., Reddy J., Meulen E.A., *Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study*, The Journal of urology 2013; 190 (3): 958-964
 47. Skalska A., Wizner B., Klich-Rączka A., i in., *Upadki i ich następstwa w populacji osób starszych w Polsce. Złamania bliższego końca kości udowej i endoprotezoplastyka stawów biodrowych*, Monografia projektu PolSenior 2012, 275-294, <http://polsenior.iimcb.gov.pl/sites/polsenior.iimcb.gov.pl/files/file/monografia/rodzialy/II.15.pdf> (dostęp online 19.05.2017)
-

-
48. Stewart R., Moore M., May F., i in., *Nocturia: a risk factor for falls in the elderly*, Journal of the American Geriatrics Society 1992; 40(12):1217-20.
 49. Strona internetowa Engauge <http://markummitcheil.github.io/engauge-digitizer/> (dostęp online 18.05.2017)
 50. Strona internetowa NFZ, <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/> (data dostępu: 31.08.2017)
 51. Światowa Organizacja Zdrowia, https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=H01BA02 (data dostępu: 6.12.2017)
 52. 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.)
 53. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 54. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 55. Weiss J., Herschorn S., Albei C. i in., *Efficacy and Safety of Low Dose Desmopressin Orally Disintegrating Tablet in Men with Nocturia: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study*, 2013
 56. Weiss J., Zinner N., Klein B. i in., *Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Neurourology and urodynamics 2012, 31 (4), 441-447
 57. Weiss J.P., Herschorn S., Albei C.D., Meulen E.A., *Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study*, The Journal of urology 2013; 190 (3): 965-972
 58. Weiss J.P., Zinner N.R., Klein B.M. i in., *Desmopressin orally disintegrating tablet effectively reduces nocturia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*, Neurourology and urodynamics 2012; 31 (4): 441-447
 59. Yamaguchi O., Nishizawa O., Juul K.V. i in., *Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial*, BJU international 2013, 111 (3), 474-484
 60. Yamaguchi O., Nishizawa O., Juul K.V., Norgaard J.P., *Gender difference in efficacy and dose response in Japanese patients with nocturia treated with four different doses of*
-

desmopressin orally disintegrating tablet in a randomized, placebo-controlled trial, BJU international 2013; 111 (3): 474-484

61. Zarządzenie nr 62/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 lipca 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
 62. Zarządzenie nr 73/2017/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
 63. Zbrzeźniak M., *Nokturia*, Przegląd Urologiczny 2007, 8 (4): 61-62
-