



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej stosowania produktu leczniczego Adadut[®] (dutasteryd) w leczeniu łagodnego rozrostu gruczołu krokowego

ANALIZA EKONOMICZNA



Wersja 1.0

Kraków, listopad 2017 (aktualizacja 27.02.2018)

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Spółka komandytowa Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Adamed Sp. z o.o. Pieńków 149 05-152 Czosnów	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY	5
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	8
2. PROBLEM DECYZYJNY	8
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	8
2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA	9
2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE	11
2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	12
2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	14
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	16
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	16
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	16
3.3. HORYZONT CZASOWY	17
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	17
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	19
3.6. OCENA KOSZTÓW	27
3.7. DYSKONTOWANIE	33
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	33
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	35
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	39
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	39
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	40
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	43
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	43
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	43
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ	44
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	44
7. DYSKUSJA	44
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	45
9. BIBLIOGRAFIA	47
10. SPIS TABEL	52
11. SPIS RYSUNKÓW	53
12. ANEKS	54
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI	54
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	59
12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO	68
12.4. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	75
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	78

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
5-ARI	ang. <i>5α-Reductase inhibitors</i> ; inhibitory 5 α -reduktazy
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AUR	ang. <i>Acute Urinary Retention</i> ; ostre zatrzymanie moczu
BPH	ang. <i>Benign Prostatic Hyperplasia</i> ; Łagodny rozrost gruczołu krokowego
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; deterministyczna analiza wrażliwości
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IPSS	ang. <i>International Prostate Symptom Score</i> ; międzynarodowa skala oceny objawów chorób gruczołu krokowego
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality Adjusted Life Years Gained</i> ; Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

KLUCZOWE INFORMACJE Z ANALIZY

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego. Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innego inhibitora 5 α -reduktazy refundowanego obecnie w analizowanym wskazaniu (finasteryd). Uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii ([REDACTED]) i jej finansowanie we wspólnej grupie limitowej z finasterydem (grupa 77.0) [REDACTED]
- ❖ Na podstawie wyników przeprowadzonej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Adadut® jest:
 - związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,09 (95% CI: 0,05 – 0,14);
 - tańsze z perspektywy płatnika publicznego o [REDACTED]

[REDACTED]

w odniesieniu do stosowania finasterydu i w horyzoncie średniego okresu stosowania inhibitorów 5 α -reduktazy w analizowanym wskazaniu (5,25 lat).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii:

 - dominuje nad stosowaniem finasterydu z perspektywy płatnika publicznego (tj. jest tańsze i bardziej skuteczne od finasterydu);
 - jest opłacalne z perspektywy wspólnej z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-żyteczności wynoszącym [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość [REDACTED]

[REDACTED] Określony współczynnik jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności (134 514 PLN).
- ❖ Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie z perspektywy wspólnej w przypadku pominięcia różnicy w efektach klinicznych odpowiedzialnych za obserwowaną różnicę w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem niezależnie od perspektywy ekonomicznej ($p < 0,001$ [74]).
- ❖ Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli rozszerzyć grono opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z analizowanej populacji. W chwili obecnej tylko jeden inhibitor 5 α -reduktazy jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego przerostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) [40] (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu objawów łagodnego przerostu gruczołu krokowego i zmniejszeniu ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z analizowanej populacji (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem finasterydu w analizowanym wskazaniu (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między interwencjami w jakości życia (punktacja IPSS skonwertowana na wagi użyteczności) oraz częstotliwość występowania ostrego zatrzymania moczu i/lub konieczności przeprowadzenia leczenia zabiegowego [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

Uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto poszczególnych prezentacji wnioskowanej technologii [REDACTED]

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach istniejącej grupy limitowej „77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy”. Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi za odpłatnością [REDACTED]

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W ramach analizy podstawowej koszty bezpośrednie medyczne zostały określone na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych z Polski (por. rozdział 12.3.). Koszt leczenia zabiegowego określono na podstawie informatora „Statystyki JGP” [48] oraz aktualnie obowiązujących wycen świadczeń medycznych [83]. W ramach analizy koszt komparatora określono na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia [37]. Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego [41].

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych technologii w horyzoncie ustalonym na poziomie średniej długości stosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji w Polsce. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem wynoszącym 134 514 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2013 – 2015).

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiającą określenie 95% CI. Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych (percentyle zbioru wyników symulacji) i parametrycznych (Fieller [74]).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Adadut® jest:

- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,09 (określony w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości 95% CI: 0,05 – 0,14);
- tańsze z perspektywy płatnika publicznego o [REDACTED]

[REDACTED]
w odniesieniu do stosowania finasterydu i w horyzoncie średniego okresu stosowania inhibitorów 5-alfa reduktazy w analizowanym wskazaniu (5,25 lat).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii dominuje nad stosowaniem finasterydu z perspektywy płatnika publicznego (tj. jest tańsze i bardziej skuteczne od finasterydu) i jest opłacalne z perspektywy wspólnej.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej został ustalony na poziomie [REDACTED] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (95% CI: [REDACTED] i był istotnie niższy od przyjętego progu opłacalności (134 514 PLN). Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie z perspektywy wspólnej w przypadku pominięcia różnicy w efektach klinicznych odpowiedzialnych za obserwowaną różnicę w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem niezależnie od perspektywy ekonomicznej ($p < 0,001$ [74]). Ustalono, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii na komparatorem jest wyższe od 99,99%.

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej. Wykazano, że za finansowaniem produktu leczniczego Adadut® ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne. Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli rozszerzyć grono opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z analizowanej populacji, dla których w chwili obecnej tylko jeden inhibitor 5-alfa reduktazy jest refundowany. Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych pozwoli lepiej dopasować terapie do indywidualnych potrzeb chorego i tym samym poprawić wyniki leczenia.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami łagodnego rozrostu gruczołu krokowego (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia*, BPH) [40] (P),
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego i zmniejszeniu ryzyka ostrego zatrzymania moczu i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z analizowanej populacji (I),
- wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem finasterydu w analizowanym wskazaniu (C),
- w opracowaniu uwzględniono różnice między interwencjami w jakości życia (punktacja IPSS skonwertowana na wagi użyteczności) oraz częstotliwość występowania ostrego zatrzymania moczu i/lub konieczności przeprowadzenia leczenia zabiegowego [41] (O),
- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*; QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności oraz cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] (O).

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Firma Adamed Sp. z o.o. wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Adadut® w ramach części A1 Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia

żywnościowego oraz wyrobów medycznych, umożliwiające stosowanie wnioskowanej technologii we wnioskowanym wskazaniu [40].

Wnioskowana technologia nie jest obecnie refundowana. Refundacją objęte jest stosowanie innego inhibitora 5-alfa reduktazy – finasterydu w ramach grupy limitowej „77.0, Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - inhibitory 5-alfa reduktazy” [37].

W opracowaniu rozważono refundację wnioskowanej technologii w ramach tej samej grupy limitowej co finasteryd (grupa 77.0) oraz osobnej grupy limitowej. Mając na uwadze ten sam mechanizm działania oraz drogę podawania w ramach analizy podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanej technologii we wspólnej grupie limitowej z finasterydem, bez zmian struktury tej grupy i leku wyznaczającego limit.

[REDACTED]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [101].

2.2. OCENIANA TECHNOLOGIA

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Adadut® (dutasteryd) w leczeniu pacjentów z analizowanej populacji.

W opracowaniu uwzględniono zalecany schemat dawkowania dutasterydu (0,5 mg/d) [81]. Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.3.), projektów badań klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41] i wysokości zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO [33] ustalono, że nie są dostępne odrębne schematy dawkowania wnioskowanej technologii.

W opracowaniu uwzględniono możliwość stosowania wnioskowanej technologii w monoterapii oraz terapii skojarzonej z alfa blokerem (*alfuzosinum*, *doxazosinum*, *tamsulosinum* lub *terazosinum*).

Odsetek wykorzystania wnioskowanej technologii w terapii skojarzonej oraz odsetek wykorzystania poszczególnych alfa blokerów ustalono na podstawie wyników badania 5751 chorych na BPH z Polski stosujących finasteryd w analizowanym wskazaniu [65] (analiza podstawowa; terapia skojarzona u 67,6% pacjentów) lub wyników badania kwestionariuszowego wśród ekspertów z Polski (terapia skojarzona u 47,5% pacjentów; por. rozdział 12.3.).

Dawkowanie alfa blokerów ustalono na poziomie zalecanej dobowej dawki dobowej [33].

Wykorzystane informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Struktura i dawkowanie alfa blokerów stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami 5 α -reduktazy.

	% wykorzystania		Dawka	
	Ząbkowski 2014 [65]	Badanie ankietowe	WHO [33]	Badanie ankietowe
<i>Alfuzosinum</i>	6,8%	10,0%	7,50 mg/d	7,5 mg/d
<i>Doxazosinum</i>	43,9%	25,0%	4,00 mg/d	4,0 mg/d
<i>Tamsulosinum</i>	47,1%	60,0%	0,40 mg/d	0,4 mg/d
<i>Terazosinum</i>	2,2%	5,0%	5,00 mg/d	3,0 mg/d

W opracowaniu uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii przez okres średniego jej wykorzystania u standardowego pacjenta w praktyce klinicznej (por. rozdział 3.3.). Tym samym nie modelowano wystąpienia zdarzeń odpowiedzialnych za dyskontynuację leczenia w tym okresie (zgon, nieskuteczność terapii, itd.). Co więcej uwzględnione w opracowaniu zdarzenia kliniczne, tj. ostre zatrzymanie moczu (ang. *Acute Urinary Retention*, AUR) i leczenie zabiegowe, mogą nie powodować zaprzestania leczenia z wykorzystaniem porównywanych opcji terapeutycznych lub jedynie tymczasowo przerywają stosowanie tych leków (leczenie wznawiane w przypadku wystąpienia objawów po leczeniu zabiegowym). Na tej podstawie i przy uwzględnieniu niskiego ryzyka wystąpienia modelowanych zdarzeń, w analizie podstawowej uwzględniono stosowanie wnioskowanej technologii i komparatora przez cały okres leczenia. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki przyjęcia alternatywnego podejścia zakładającego stałe przerwanie stosowania analizowanych leków w przypadku wystąpienia AUR i leczenia zabiegowego.

W ramach analizy uwzględniono również stopień stosowania się pacjenta do zalecanego przez lekarza schematu dawkowania. Dostępne informacje na temat wskaźników adherencji do zalecanego schematu dawkowania wśród pacjentów z BPH zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Dostępne wskaźniki adherencji wśród pacjentów z BPH.

	Typ	Średnia	SD/SE	N	Kraj	Uwagi
[84]	MPR, cały okres	0,67	0,31	566	Holandia	wszyscy pacjenci leczeni produktem złożonym (brak istotnych różnic między interwencjami)
[73]	brak danych	0,70	-	-	-	wartość uwzględniona w analizach składnych AOTMIT
[85]	MPR	0,60	0,31	146	US	dane dla finasterydu, nieadjustowane
[85]	PDC	0,73	0,26	146	US	dane dla finasterydu, nieadjustowane
[86]	5-ARI, monoterapia	0,729	bd	1666	US	brak dokładnych danych
[86]	5-ARI, terapia skojarzona	0,743	bd	1666	US	brak dokładnych danych
[87]	MPR, 5-ARI	0,69	0,207	17739	US	-

5-ARI, ang. *5 α -Reductase inhibitors*; MPR, ang. *medication possession ratio*; PDC, ang. *proportion of days covered*.

W ramach analizy uwzględniono współczynnik adherencji określony na podstawie najbardziej aktualnego źródła danych dotyczącego warunków europejskich. Niemniej jednak wszystkie źródła wskazują na wartość tego współczynnika z zakresu od 0,60 do 0,74.

W opracowaniu uwzględniono wpływ adherencji do zalecanego schematu dawkowania na efekty zdrowotne. Założono, że efekty kliniczne określono na podstawie prospektywnych badań klinicznych dotyczą wyższej adherencji niż obserwowana jest w warunkach praktyki klinicznej (szczegóły w rozdziale 3.5.).

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. OPCJONALNE TECHNOLOGIE

Wnioskowaną technologię porównano ze stosowaniem innego inhibitora 5-alfa reduktazy (ang. *5 α -Reductase Inhibitors*, 5-ARI), który obecnie objęty jest refundacją w Polsce (finasterydu).

Z uwagi na taki sam mechanizm działania i wskazania do stosowania z wysokim prawdopodobieństwem stosowanie finasterydu będzie jedyną opcją terapeutyczną zastępowaną w praktyce klinicznej przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji.

Szczegóły dotyczące wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa Analizie problemu decyzyjnego [40].

Uwzględniono dawkowanie finasterydu na poziomie zdefiniowanej dobowej dawki według WHO (5 mg/d) [33]. Na podstawie informacji uzyskanych od ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.3.) i projektów badań klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41] ustalono, że nie są powszechne odrębne schematy dawkowania komparatora.

Dawkowanie, schemat leczenia (monoterapia lub terapia skojarzona), współczynnik adherencji do zalecanego schematu dawkowania i długość okresu podawania komparatora określono na podstawie tych samych źródeł informacji, co w przypadku wnioskowanej technologii (por. rozdział 2.2.).

2.4. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania ocenianego produktu leczniczego obejmuje leczenie objawów BPH i zmniejszenie ryzyka AUR i konieczności leczenia zabiegowego u pacjentów z BPH [81]. Zarejestrowane wskazania do stosowania produktu Adadut® pokrywają się więc z wnioskowanym wskazaniem.

Szczegóły dotyczące wielkości analizowanej populacji przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [101].

Przyjęto, że charakterystyka pacjentów w punkcie początkowym analizy ekonomicznej będzie taka sama dla obydwu porównywanych technologii medycznych. Przeprowadzono modelowanie, którego parametry nie zależą od wejściowej charakterystyki obserwowanej kohorty pacjentów (por. rozdział 3.5.). Takie podejście zakłada, że wykorzystane źródła danych dotyczą chorych o zbliżonych charakterystykach. Niemniej jednak sugerowany sposób finansowania wnioskowanej technologii uwzględnia bezpłatne wydawanie leku pacjentom w wieku 75 lat i starszych (por. rozdział 2.1.).

Na tej podstawie w analizie uwzględniono wyłącznie strukturę wieku jako parametry wejściowe modelowania.

Informacje na temat średniego wieku pacjentów włączonych do badań, których wyniki wykorzystano w opracowaniu oraz badań wskazujących na wiek pacjentów z BPH z Polski przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Średni wiek pacjentów z analizowanej populacji.

	Średni wiek (lata)	Liczba pacjentów	Kraj
Ząbkowski 2014 [65]	67	5 751	Polska
Kuiper 2016 [62]	70	11 822	Holandia
Fenter 2008 [63]	73,35	5 090	US
Issa 2007 [64]	62,8	1 992	US
Dutkiewicz 2010 [67]	67	37	Polska

	Średni wiek (lata)	Liczba pacjentów	Kraj
Lasota 2014 [68]	65,06	318	Polska
Opinie ekspertów (rozdział 12.3.)	65,25	Nie dotyczy	Polska
Ravish 2007 [59]	≥50	Brak danych	Indie
Mohanty 2006 [60]	40-80	105	Indie
Yin 2015 [61]	45-80	29 094	Wiele krajów
Fourcade 2012 [66]	71,7	1 098	Francja

Wszystkie źródła danych wskazują na średni wiek pacjentów z analizowanej populacji wynoszący około 70 lat.

Na podstawie dystrybucji rozkładu normalnego dopasowanego do wyników badania Ząbkowski 2014 [65] (średni wiek 67 lat; SD 8,507) ustalono, że około 17,4% pacjentów obserwowanych w ramach w/w badania mogło być w wieku ≥75 lat.

Wykorzystując zależne od wieku wskaźniki chorobowości BPH określone w ramach meta-analizy badań populacyjnych [69] i strukturę wieku populacji generalnej Polski [50] określono, że około 16,5% chorych z Polski jest w wieku ≥75 lat (por. tabelę poniżej).

Tabela 4. Chorobowość BPH w Polsce w zależności od grupy wieku.

Grupa wieku	Chorobowość [69]	Populacja [50]	Chorzy BPH, ogółem
40 - 49	14,8%	2 617 552	387 398
50 - 59	20,0%	2 487 471	497 494
60 - 69	29,1%	2 297 828	668 668
75 - 79	36,8%	420654	154 801
70 - 74	36,8%	540 885	199 046
80+	38,4%	496 673	190 722
Łącznie	-	8 861 063	2 098 129

Eksperti uczestniczący w badaniu ankietowym wskazali, że około 31,3% chorych na BPH jest w wieku ≥75 lat (zakres: 30% – 35%; por. rozdział 12.3.).



Wy tłumaczeniem rozbieżności prezentowanych danych może być zależna od wieku częstotliwość diagnozowania i podejmowania leczenia BPH finasterydem w Polsce i/lub zależnym od wieku wskaźnikiem kontynuacji leczenia 5-ARI (np. starsi rzadziej rezygnują z leczenia). Niemniej jednak

najbardziej prawdopodobnym wytłumaczeniem jest różna częstotliwość realizacji recept w wśród chorych w różnym wieku. Starsi pacjenci mogą realizować recepty znacznie częściej niż młodszy pacjenci (jednorazowo wykupują mniejszą ilość leku). Szczególnie dotyczyć to może pacjentów o niższym statusie ekonomicznym (renta, emerytura) i/lub pacjentów z innymi chorobami. Wraz z wiekiem rośnie ryzyko występowania różnych chorób i potrzeba wykupywania w aptece większej ilości leków. Przy większej ilości leków mniej zamożni pacjenci mogą wykupywać jednorazowo mniejsze ilości poszczególnych leków. Więcej na temat w/w aspektów i dowody na ich wystąpienie można znaleźć w opracowaniach dostępnych w Bazie Wiedzy NIZP-PZH (<http://bazawiedzy.pzh.gov.pl/nierownosci-w-zdrowiu>).

Na podstawie przedstawionych powyżej informacji odsetek pacjentów w wieku ≥ 75 lat w horyzoncie analizy podstawowej ustalono na podstawie wyników badania Ząbkowski 2014 [65]. Pozostałe warianty, również te odnoszące się do odsetka realizacji recept, uwzględniono w analizie wrażliwości.

2.5. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się dodatkowym efektem pod postacią wzrostu jakości życia i redukcji objawów choroby ocenianych w międzynarodowej skali oceny objawów chorób gruczołu krokowego (ang. *International Prostate Symptom Score*, IPSS) względem stosowania finasterydu.

Efekt powyższy został wykazany zarówno w ramach bezpośrednich badań klinicznych Ravish 2007 [59] i Mohanty 2006 [60], jak i meta-analizy sieciowej umożliwiającej porównanie dutasterydu z finasterydem poprzez wspólny komparator (placebo) [61].

Dostępne źródła informacji wskazują, że zmiana punktacji w IPSS przekłada się na zmianę wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji (por. rozdział 12.1.). Tym samym efekt ten został wykorzystany w ramach niniejszego opracowania.

Dostępne analizy ekonomiczne stosowania 5-ARI w monoterapii lub terapii skojarzonej pacjentów z BPH (por. m.in. dane w [73] i rozdziale 12.2.), a także zarejestrowane wskazania do stosowania wnioskowanej technologii [81] wskazują, że najważniejszymi konsekwencjami farmakoterapii BPH jest redukcja występowania AUR i/lub konieczności przeprowadzenia leczenia zabiegowego.

Prospektywne badania kliniczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] nie były projektowane z uwzględnieniem w/w punktów końcowych. Co więcej ich okres obserwacji był niewystarczający do oceny potencjalnych różnic między dutasterydem a finasterydem w częstotliwości występowania tych zdarzeń. Na tej podstawie w

opracowaniu uwzględniono doniesienia o niższej wiarygodności wewnętrznej, ale dotyczące znacznie większej liczby pacjentów niż prospektywne badania kliniczne. Uwzględniono trzy retrospektywne badania Kuiper 2016 [62], Fenter 2008 [63] i Issa 2007 [64], uwzględniające od kilku do kilkunastu tysięcy chorych na BPH.

W analizie podstawowej uwzględniono jedyne badanie z Europy uwzględniające największą liczbę uczestników (11 822 chorych z Holandii) [62]. Pozostałe źródła danych uwzględniono w analizie wrażliwości.

W badaniu Kuiper 2016 wykazano, że stosowanie dutasterydu redukuje częstotliwość przeprowadzania leczenia zabiegowego w odniesieniu do stosowania finasterydu w leczeniu BPH. Ustalono, że AUR występował bardzo rzadko i jego częstotliwość nie różniła się istotnie między pacjentami stosującymi dutasteryd i pacjentami stosującymi finasteryd [62].

W badaniach przeprowadzanych w warunkach amerykańskich wykazano znacznie wyższe ryzyko wystąpienia AUR oraz istotną redukcję tego ryzyka po zastosowaniu dutasterydu [63], [64].

Na uwagę zasługuję, że kwestionariusz IPSS zawiera zarówno ocenę jakości życia jak i ocenę intensywności objawów BPH. Uwzględnione zdarzenia kliniczne (AUR, leczenie zabiegowe) dotyczą chorych z bardzo wysoką intensywnością objawów z dolnych dróg moczowych i na tej podstawie wysoka punktacją wg IPSS. Tym samym zmiana jakości życia skorelowana ze zmianą punktacji IPSS może w znacznej części uwzględniać redukcję jakości życia związaną z wystąpieniem AUR lub leczeniem zabiegowym. Różnica dotyczyć może wyłącznie jakości życia związanej ze stosowanymi procedurami medycznymi (ang. *process utility*), a nie jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. *health-related utility*). W niniejszym opracowaniu uwzględniono wyłącznie wagi użyteczności związane ze zdrowiem, a wagi użyteczności związane ze stosowanymi procedurami medycznymi nie zostały uwzględnione ze względu na brak danych (por. rozdział 12.1.).

Mając na celu niedublowanie dodatkowego efektu wnioskowanej technologii lekowej, w analizie podstawowej uwzględniono wyłącznie konsekwencje kosztowe wystąpienia AUR i leczenia zabiegowego, przyjmując, że zależna od IPSS zmiana wagi użyteczności uwzględnia również ten efekt. Powyższe stanowi konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, gdyż uwzględnione w analizie źródła danych na temat różnicy w IPSS między grupami dotyczyły krótkich okresów obserwacji i niewielkiej liczby AUR i leczenia zabiegowego [59], [60], [61].

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

Strategia analityczna niniejszego opracowania uwzględnia wykonanie analizy ekonomicznej w oparciu o przeprowadzony *de novo* przegląd systematyczny medycznych baz danych w celu określenia efektywności analizowanej interwencji.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. komandytowa [41]. W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

Ocena wiarygodności danych klinicznych została przeprowadzona zgodnie z zasadami Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (ang. *Evidence-Based Medicine*) [4].

W opracowaniu wykorzystano model ekonomiczny opracowany *de novo*. Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [34], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytocznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz
- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie będą obserwowane (pacjenci w wieku poprodukcyjnym) lub nie zostały zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie BPH w Polsce).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Oceniana interwencja jest stosowana wśród pacjentów z analizowanej populacji do zgonu lub do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów [40].

Nie są dostępne dowody wskazujące, że stosowanie porównywanych technologii lekowych wiąże się ze zmianą długości okresu ich stosowania czy długości życia pacjenta z BPH (por. rozdział 2.5.). Tym samym adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje średni okres podawania wnioskowanej technologii i komparatora (por. rozdziały 2.2. i 2.3.).

Informacje uzyskane od ekspertów klinicznych z Polski wskazują, że pacjent z analizowanej populacji stosuje 5-ARI średnio przez 5,25 lat (zakres: 3 – 8; por. rozdział 12.3.).

Przeprowadzona przez australijską agencję rządową podległą PBAC (ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) weryfikacja założeń analiz ekonomicznych przedkładanych w trakcie ubiegania się o refundację preparatów dutasterydu wykazała, że w okresie pierwszych prawie 4 lat od momentu refundacji średni okres stosowania dutasterydu wyniósł 2 lata [71].

Uwzględniając oczekiwaną długość życia mężczyzny z populacji generalnej [51] będącej w wieku standardowego pacjenta z BPH (67 lat [65]) ustalono, że teoretycznie maksymalny horyzont czasowy analizy wynosi 14,77 lat.

W analizie podstawowej uwzględniono horyzont czasowy określony na podstawie opinii ekspertów klinicznych. Pozostałe warianty długości horyzontu czasowego testowano w analizie wrażliwości.

Horyzont czasowy analizy został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania porównywanych interwencji. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje zmniejszenie nasilenia objawów z dolnych dróg moczowych i zmniejszenie częstotliwości występowania AUR i/lub konieczności przeprowadzenia leczenia zabiegowego (por. rozdział 2.5.) [41]. Przedstawiony efekt dotyczy wyłącznie zmianę jakości życia chorych na BPG i nie powoduje, przy aktualnej wiedzy, przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy, uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY.

Próg opłacalności ustalono na poziomie 134 514 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2013 – 2015) [30], [36].

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ na etapie Analizy klinicznej [41] zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne wskazujące na przewagę wnioskowanej technologii nad technologią aktualnie refundowaną (wyższa redukcja IPSS) i na tej podstawie uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] (nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3]).

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 1 rozporządzenia [3]),
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami,
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie w/w punkty końcowe analizy (w ramach niniejszego raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości – wszystkie w/w punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „DSA” i „PSA”).

Dodatkowo, wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartylowy, ang. *Interquartile Range, IQR*),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna.

Przy estymacji przedziałowej zastosowano dwa podejścia: nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji i parametryczne uwzględniające kalkulacje przedziału ufności dla ICER metodą Fieller'a [74]-[76].

W ramach parametrycznego podejścia uwzględniono również testowanie statystyczne wyników symulacji zaproponowane w [74].

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie dotyczące analizy kosztów, użyteczności i ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby (AUR, leczenie zabiegowe) w horyzoncie ustalonym na poziomie średniej długości stosowania porównywanych interwencji u standardowego pacjenta z BPH.

Modelowanie obejmowało okres czasu uwzględniający wszystkie koszty leczenia, wagi użyteczności i liczbę zdarzeń w zakładanym horyzoncie czasowym. Polegało na ocenie:

- zużycia zasobów medycznych w zakładanym horyzoncie czasowym z uwzględnieniem ich dyskontowania, dopasowania kosztów jednostkowych uwzględnionych zasobów medycznych i ocenę sumarycznych kosztów całkowitych porównywanych technologii lekowych;
- wypadkowej liczby lat życia skorygowanych o jakość w trakcie stosowania finasterydu z uwzględnieniem wpływu starzenia kohorty na wagę użyteczności zgodnie z wynikami badania Fourcade 2012 [66];
- dodatkowej liczby lat życia skorygowanych o jakość po zastosowaniu dutasterydu w miejsce finasterydu (dodatkowy efekt wynikający z wyższej redukcji IPSS po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatora; zmiana IPSS pomiędzy interwencjami została przekształcona na zmianę wagi użyteczności zgodnie z modelem zaproponowanym w badaniu Fourcade 2012 [66]; przy uwzględnieniu zmiany wagi użyteczności pomiędzy interwencjami określono dodatkowe QALY poprzez iloczyn tej zmiany i liczby lat życia);
- liczby zdarzeń (AUR, leczenie zabiegowe) w horyzoncie analizy, dopasowaniu kosztu jednostkowego i korekty sumarycznego kosztu zdarzeń z uwzględnieniem dyskontowania.

Przeprowadzono obliczenia bez rozpatrywania poszczególnych stanów i prawdopodobieństw przejść między nimi – nie uwzględniono modelu Markowa a wyłącznie równania opisujące poszczególne składowe koszty lub QALY.

Tym samym zarówno struktura modelu jak i informacje na temat długości cyklu nie są adekwatne do niniejszego opracowania.

Ponieważ uwzględnione zdarzenia (AUR, leczenie zabiegowe) wielokrotnie mogą występować u danego pacjenta i związane są z procedurami które mogą nie modyfikować istotnie postępowania z

pacjentem, w opracowaniu nie wyodrębniono osobnych stanów dla AUR i leczenia zabiegowego. Liczbę zdarzeń określono na podstawie przypisanych okresowych współczynników występowania (ang. *rate*) osobno dla każdego zdarzenia (brak szczegółowych informacji pozwalających ocenić jaki odsetek AUR prowadził do przeprowadzenia leczenia zabiegowego i w jakim okresie [62]-[64]).

Alternatywne podejście (np. takie jak w [73]) związane byłoby z koniecznością rozszerzenia grona parametrów niepewnych i przyjęciu newralgicznych założeń w zakresie parametrów niedostępnych w literaturze (np. odsetek pacjentów ze zmodyfikowanym schematem leczenia po analizowanych zdarzeniach; różne schematy leczenia po analizowanych zdarzeniach dla porównywanych interwencji). Podejście takie zwiększałoby złożoność modelu decyzyjnego, zmniejszając wiarygodność jego wyników ze względu na konieczność uwzględnienia dodatkowych parametrów i przyjęciu dodatkowych założeń. Przeprowadzone modelowanie wydaje się być wystarczające do oceny niniejszego problemu decyzyjnego. Niepewność strukturalną modelu (m.in. dyskontynuacja 5-ARI po zdarzeniach; dodatkowa utrata QALY związana z AUR, leczeniem zabiegowym) testowano w analizie wrażliwości.

Co więcej, ze względu na uwzględnienie stałego hazardu wystąpienia zdarzeń w horyzoncie czasowym [62]-[64], możliwe jest analizowanie uwzględnionych zdarzeń i związanych z nimi konsekwencji bez podziału na stany i cykle. Przy zakładanym modelu występowania zdarzeń, średni czas od zdarzenia do końca horyzontu będzie taki sam niezależnie od podejścia, a jeżeli prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia w danym okresie jest takie same, wówczas średni czas do wystąpienia zdarzenia wśród pacjentów, u których występuje równe jest połowie tego okresu.

Mając powyższe na uwadze modelowanie zostało podzielone na okresy wynikające wyłącznie z obecności dyskontowania i zmiennych w czasie różnic w punktacji IPSS między dutasterydem a finasterydem.

3.5.1. LICZBA QALY W GRUPIE FINASTERYDU

W opracowaniu uwzględniono średnią wagę użyteczności oraz parametr określający wpływ wzrostu wieku chorego o rok na wagę użyteczności określonych w badaniu Fourcade 2012 [66].

Wykorzystano jedyne źródło informacji pozwalające na konwersje wyników raportowanych w badaniach klinicznych (średnia zmiana IPSS; wyniki zagregowane) bez konieczności przyjmowania dodatkowych założeń dotyczących wejściowej charakterystyki analizowanej populacji chorych [66], [88], [91]-[97]. Wykorzystane źródło informacji cechowało się najwyższą wiarygodnością ze względu na najwyższą liczbę pacjentów oraz pośrednią metodę oceny wagi użyteczności (kwestionariusz EQ-5D; por. rozdział 12.1.). Ograniczeniem wykorzystanego źródła informacji są jego warunki – wszyscy

pacjenci uczestniczący w badaniu [66] pochodzili z Francji; wykorzystano normy EQ-5D określone wśród osób z populacji generalnej Francji.

Średnia waga użyteczności wśród uczestników badania [66] wynosiła 0,84 (SD 0,19). Waga ta została przypisana pacjentom stosującym finasteryd w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy. W kolejnych latach waga ta była redukowana o niezależny współczynnik wieku z modelu regresji opracowanego w [66]. Ustalono tym samym, że każdego roku horyzontu czasowego waga użyteczności pacjentów obserwowanych w modelu będzie malała o 0,006 (95% CI: 0,004 – 0,007).

Ponieważ wiek został wyodrębniony w modelu regresji jako niezależny czynnik predykcji wysokości wagi użyteczności nie było konieczne przeprowadzanie obliczeń z uwzględnieniem całego modelu zaproponowanego w [66].

Szczegółowe informacje na temat obliczeń QALY w grupie komparatora zostały przedstawione w arkuszu „Model” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania.

3.5.2. DODATKOWA LICZBA QALY W GRUPIE DUTASTERYDU

Mając na uwadze, iż efekty leczenia 5-ARI mogą manifestować się dopiero po długotrwałej terapii i to zjawisko jest uważane za podstawowe wytłumaczenie niskiej adherencji do zalecanego schematu dawkowania i niskiej wytrwałości na leczeniu [71] w ramach niniejszego opracowania uwzględniono stopniowe pojawianie się dodatkowego efektu klinicznego stosowania dutasterydu w zakresie zmiany punktacji IPSS.

W badaniu Ravish 2007 [59] ustalono, że po 12 tygodniach monoterapii dutasterydem i finasterydem różnica w punktacji IPSS między tymi interwencjami wynosiła -1,66. W badaniu Mohanty 2006 [60] porównującym stosowanie dutasterydu z tamsulozyną względem stosowania finasterydu z tamsulozyną różnica w punktacji IPSS wynosiła -2,10 (SE 0,6592; $p=0,001$) i -4,10 (SE 0,6841; $p<0,001$) odpowiednio po 12 i 24 tygodniach leczenia.

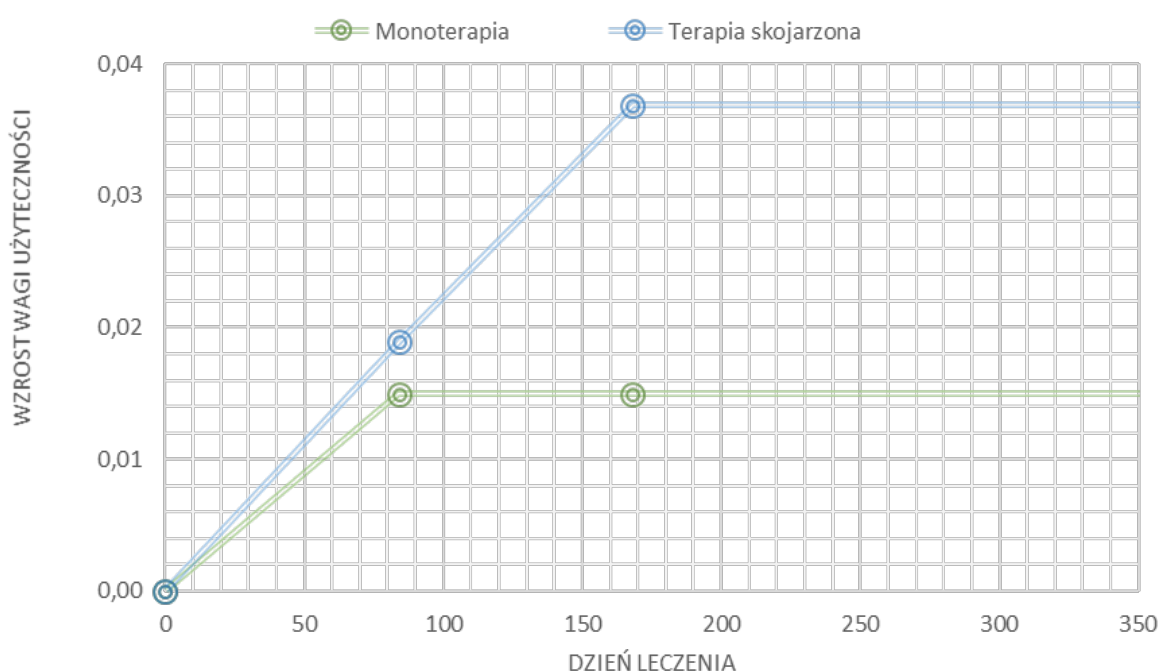
W analizie przyjęto, że różnica w IPSS między porównywanymi interwencjami będzie liniowo maleć od wartości 0 (brak różnic) w punkcie początkowym analizy do wartości raportowanych w w/w badaniach klinicznych. Co więcej konserwatywnie założono, że po okresie obserwacji badań klinicznych różnica w IPSS nie będzie ulegać dalszej zmianie, tj. od 12 tygodnia monoterapii będzie wynosić -2,10, a od 24 tygodnia terapii skojarzonej – -4,10.

Zmiana IPSS w rozpatrywanych punktach czasowych (0 dzień, tj. punkt początkowy analizy; 12 tydzień, tj. 84 dzień i 24 tydzień, tj. 168 dzień) została następnie skonwertowana na zmianę wagi użyteczności z uwzględnieniem niezależnego współczynnika IPSS z modelu regresji opracowanego w

[66]. Na podstawie modelu regresji [66] ustalono, że wzrost IPSS o 1 pkt powoduje redukcję wagi użyteczności o 0,009 (95% CI: 0,007 – 0,012).

Ponieważ IPSS został wyodrębniony w modelu regresji jako niezależny czynnik predykcji wysokości wagi użyteczności nie było konieczne przeprowadzanie obliczeń z uwzględnieniem całego modelu zaproponowanego w [66] (dowód przedstawiono w części 2. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania).

Określony tym sposobem wzrost wagi użyteczności w poszczególnych punktach czasowych został przedstawiony na wykresie poniżej.



Rysunek 1. Określony na podstawie zmiany IPSS wzrost wagi użyteczności w horyzoncie analizy.

Łącząc kolejne punkty funkcjami liniowymi otrzymano wykres zależności wzrostu wagi od czasu jaki upłynął od rozpoczęcia terapii z wykorzystaniem dutasterytu w miejsce finasterydu. Iloczyn wzrostu wagi w danym punkcie czasowym i okresu wyrażone w latach określa więc dodatkową liczbę lat życia skorygowanych o jakość (QALY) po zastosowaniu wnioskowanej technologii w miejsce komparatora. W przypadku funkcji liniowych iloczyn ten określa pole obszaru położonego pod krzywą funkcji liniowej między danymi punktami czasowymi. Jest oczywiście definicja całki oznaczonej z funkcji liniowej w danym przedziale.

Tym samym do poszczególnych przedziałów czasu (między 0 a 84 dniem, między 84 a 168 dniem, między 168 dniem a końcem horyzontu czasowego) dopasowano funkcje liniowe w postaci $y = a \cdot x + b$, gdzie: y – to wzrost wagi użyteczności w danym momencie, x – to czas wyrażony w dniach, a –

współczynnik kierunkowy (przyjmujący wartość 0 dla funkcji stałych, tj. funkcji równoległych do osi czasu), b – wyraz wolny.

Całka nieoznaczona z w/w funkcji określona jest wzorem:

$$\int (a \cdot x + b) dx = \frac{a \cdot x^2}{2} + b \cdot x$$

Całka oznaczona danym przedziale od t_1 do t_2 wyrażona jest wzorem:

$$\int_{t_1}^{t_2} (a \cdot x + b) dx = \left(\frac{a \cdot t_2^2}{2} + b \cdot t_2 \right) - \left(\frac{a \cdot t_1^2}{2} + b \cdot t_1 \right) = - \frac{(t_1 - t_2) \cdot (a \cdot (t_1 + t_2) + 2b)}{2}$$

W/w zależności zostały wykorzystane w ramach niniejszego opracowania. Osobno dla monoterapii i terapii skojarzonej dopasowano 3 funkcje liniowe dotyczące 3 przedziałów różniących się wysokością zmiany wagi użyteczności (od 0 do 84 dnia, od 84 dnia do 168 dnia i po 168 dniu) i na ich podstawie określono średnią liczbę dodatkowych dni życia skorygowanych o jakość uzyskanych w wyniku zastosowania dutasterydu w miejsce finasterydu w analizowanym wskazaniu. Wartość ta została następnie przekształcona na QALY przy uwzględnieniu 365,25 dni w roku i poddana dyskontowaniu.

W opracowaniu założono, że stopień adherencji do zalecanego przez lekarza schematu dawkowania może wpłynąć na obserwowane wyniki zdrowotne. Założono, że informacje z badań klinicznych dotyczące IPSS odzwierciedlają sytuację 100% adherencji. Tym samym w ramach analizy podstawowej uwzględniającej adherencję na poziomie 67% (por. rozdział 2.2.) dodatkowa liczba QALY określona z wykorzystaniem przedstawionej powyżej metody została zredukowana o 23% (1-współczynnik adherencji). Założono tym samym liniową zależność pomiędzy obserwowanym wpływem wnioskowanej technologii na IPSS a zakresem jej stosowania zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego terapię.

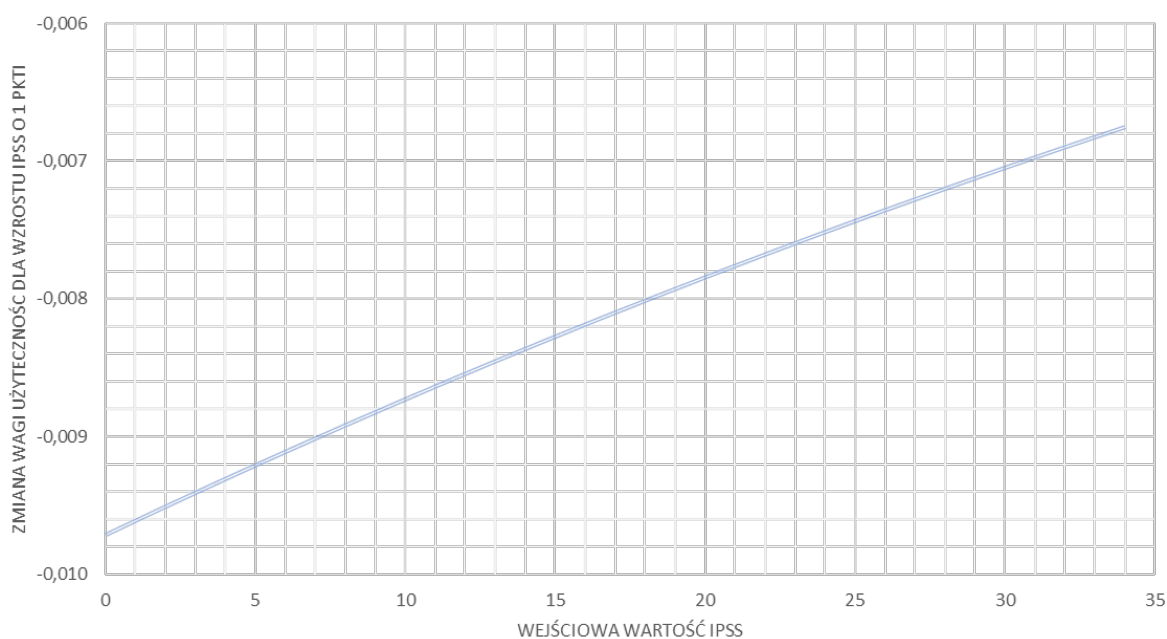
Wszystkie przedstawione powyżej obliczenia przedstawiono w części 1. i 2. arkusza „Dane” oraz arkusza „Model” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania.

Na uwagę zasługuje, że informacje na temat miary rozrzutu wyników badania Ravish 2007 [59] nie były dostępne. Niemniej jednak autorzy badania Ravish 2007 [59] wskazują na istotne statystycznie różnice między interwencjami. Na tej podstawie uwzględniono błąd standardowy średniej zmiany IPSS na poziomie 0,8443. Jest to najwyższa wartość błęd standardowego pozwalająca na stwierdzenie istotności statystycznej różnic, tj. określenie p bliskiego, ale nieprzekraczającego wartości 0,05 ($p=0,049$)

W ramach analizy wrażliwości w miejsce wyników badania Ravish 2007 [59] uwzględniono wyniki meta-analizy sieciowej Yin 2015 [61] z raportowaną zmianą IPSS wynoszącą -1,80 (SE 0,7117; $p=0,011$).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono również alternatywne źródło konwersji IPSS na wagę użyteczności. W badaniu [88], wartości IPSS zostały przekształcone na wagę użyteczności (indeks EQ-5D) z uwzględnieniem przekształcenia: $0,9129 \cdot \exp(-0,0107 \cdot IPSS)$.

Ponieważ w/w metoda konwersji zależy od wejściowej punktacji IPSS (rysunek poniżej) w ramach analizy wrażliwości uwzględniono zarówno średnią zmianę wagi użyteczności wynikającą ze wzrostu IPSS o 1 punkt w całej dostępnej skali kwestionariusza (-0,008) jak i minimalne (-0,010) i maksymalne (-0,007) wartości tej zmiany.



Rysunek 2. Zmiana wagi użyteczności związana ze wzrostem IPSS o 1 pkt w zależności od wejściowej wysokości IPSS. Model konwersji badania [88].

3.5.3. LICZBA AUR I ZABIEGÓW W HORYZONCIE ANALIZY

Na podstawie informacji przedstawionych w badaniach Kuiper 2016 [62], Fenter 2008 [63] i Issa 2007 [64] określono liczbę zdarzeń AUR i zabiegów w okresie obserwacji oraz średnią liczbę osobolat obserwacji w grupie finasterydu. Wartości te zostały następnie wykorzystane do oceny średnich rocznych współczynników występowania AUR i zabiegu w grupie komparatora. Szczegółowe informacje na temat w/w obliczeń przedstawiono w części 3. i 4. arkusza „Dane” modelu dołączonego do opracowania.

W ramach analizy podstawowej roczny współczynnik występowania AUR i konieczność leczenia zabiegowego w trakcie monoterapii finasterydem został określony na podstawie wyników badania Kuiper 2016 [62] na poziomie odpowiednio 0,0051 (95% CI: 0,0031 – 0,0083) i 0,0275 (95% CI: 0,0222 – 0,0339). Współczynniki te w trakcie leczenia finasterydem z alfa blokerem wyniosły odpowiednio: 0,0050 (95% CI: 0,0034 – 0,0072) i 0,0561 (95% CI: 0,0503 – 0,0627).

W grupie dutasterydu współczynniki konieczności przeprowadzenie leczenia zabiegowego zostały zredukowane o względny hazard (ang. *Hazard Ratio*, HR) wynoszący 0,73 (95% CI: 0,54 – 0,98) w przypadku stosowania leków w monoterapii oraz 0,85 (95% CI: 0,74 – 0,97) w przypadku stosowania leków w terapii skojarzonej z alfa blokerem.

Zgodnie z wynikami badania Kuiper 2016 [62] w ramach analizy podstawowej założono, że ryzyko występowania AUR nie będzie różne między grupami pacjentów stosującymi finasteryd i pacjentami stosującymi dutasteryd (HR=1).

Uwzględniono wpływ adherencji do leczenia na obserwowane efekty kliniczne. Niemniej jednak z uwagi na charakter uwzględnionych źródeł (retrospektywne obserwacje pacjentów leczonych w praktyce klinicznej), w analizie podstawowej nie uwzględniono zmiany HR wynikającej z adherencji. Założono tym samym, że wyniki badania Kuiper 2016 [62] dotyczyć będą współczynnika adherencji uwzględnionego w analizie podstawowej (67%). W przypadku zmniejszenia tego współczynnika obserwowany dodatkowy efekt dutasterydu będzie liniowo malał (HR wzrastał).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono współczynniki występowania analizowanych zdarzeń oraz różnicę w występowaniu tych zdarzeń między dutasterydem a finasterydem określone na podstawie wyników badań ze Stanów Zjednoczonych, tj. Fenter 2008 [63] i Issa 2007 [64].

Na uwagę zasługuje, że informacje przedstawione w badaniu Ząbkowski 2014 [65] pozwalają określić jaki odsetek pacjentów po roku terapii finasterydem ma objawy zatrzymania moczu lub niemożności pełnego wypróżnienia pęcherza moczowego (13,1%; szczegóły w arkuszu „Dane”). Wartość ta zbliżona jest do współczynników rocznych występowania AUR określonych na podstawie wyników badań Fenter 2008 [63] i Issa 2007 [64] (0,14 – 0,15 na osoborok). Niemniej jednak przy uwzględnieniu wyłącznie pacjentów z „zatrzymaniem moczu” (435 na początku badania; po roku poprawa u 78,4%) [65] określony odsetek pacjentów (1,6% wśród wszystkich) bliższy jest wartościom raportowanym w badaniu z Holandii (około 0,005) [62]. Na tej podstawie można sądzić, że uwzględnione dane w zadowalającym stopniu odzwierciedlać mogą wyniki zdrowotne pacjentów z Polski.

3.5.4. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników do pierwszego roku z uwzględnieniem rocznych interwałów, tj. sumaryczne wyniki (liczba QALY, zasoby medyczne, koszty) obserwowane w poszczególnych latach horyzontu czasowego dyskontowano do pierwszego roku. Nie uwzględniono dyskontowania wyników modelu obserwowanych w pierwszym roku horyzontu czasowego.

Na uwagę zasługuje, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby mg analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.5. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 32-bitowej wersji MS Excel® 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA). Model poddano ocenie zgodności z wcześniejszymi wersjami. Niemniej jednak ustalono, że jego funkcjonowanie w wersjach Excel wcześniejszych niż 2007 może nie być prawidłowe.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badania kwestionariuszowego (tylko przy braku opublikowanych informacji na temat danego zagadnienia uwzględniono informacje uzyskane od ekspertów klinicznych). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi szacunkowymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat pozostałych źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 2.3., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z BPH w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Adadut® w odniesieniu do stosowania opcjonalnej technologii lekowej (finasteryd; por. rozdział 2.3.).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązwanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i perspektywy wspólnej (perspektywy płatnika za świadczenia medyczne: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy; por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektyw: płatnika publicznego i/lub świadczeniobiorcy.

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie wyników badania przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych (por. rozdział 12.3.) oraz dostępnej literatury.

Szczegółowe informacje na temat respondentów badania, jego metodologii i wyników zamieszczono w rozdziale 12.3. oraz w arkuszu „Badanie ankietowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [82], [83], [90] (listopad 2017). Koszt leczenia szpitalnego w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) określono na podstawie liczby wystąpień danej grupy w 2016 roku [48] oraz aktualnej wyceny grup [83].

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy 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 późn. zm.) [30] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 marca 2018 roku [37].

W opracowaniu założono finansowanie komparatora ze środków publicznych przy takich samych cenach jak obecnie [37].

W ramach niniejszej analizy, przy ocenie kosztów opieki nad pacjentami w rozważanym stanie klinicznym, posłużono się następującym schematem postępowania:

- identyfikacja rodzaju zasobów zużywanych w trakcie opieki nad pacjentem przeprowadzona w ramach badania wśród ekspertów klinicznych,
- identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych na podstawie przeprowadzonego badania wśród ekspertów klinicznych,
- przypisanie zużywanym zasobom kosztu ze wskazanej perspektywy na podstawie źródeł przedstawionych powyżej (przypisanie świadczeniom medycznym kosztu z danej perspektywy ekonomicznej, polegające przede wszystkim na identyfikacji wyceny punktowej świadczenia oraz określeniu kosztu punktu rozliczeniowego danego zakresu świadczeń),
- określenie wskazanego przez poszczególnych ekspertów kosztu danego zakresu świadczeń medycznych,
- uśrednienie odpowiedzi od ekspertów klinicznych wraz z estymacją przedziałową (określenie 95% przedziału ufności dla wartości średniej; wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale),
- określenie średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Przy ocenie średniego kosztu leczenia zabiegowego w miejsce opinii ekspertów w algorytmie przedstawionym powyżej uwzględniono wyniki analizy danych portalu „Statystyki JGP” [48]. Średni koszt leczenia zabiegowego został określony na podstawie liczby zabiegów w ramach JGP przeprowadzanych w 2016 roku dla jednostki kierunkowej N40 wg ICD-10 („Rozrost gruczołu krokowego”) i wyceny tej grupy obowiązującej od października 2017 roku [83].

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztu omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu decyzyjnym

dołączonym do niniejszego opracowania (część 7. arkusza „Dane”, oraz arkusze „Koszt leków” i „Badanie ankietowe”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z BPH w Polsce.

Zasoby uwzględnione w analizie związane są z kosztami z perspektywy świadczeniobiorcy i/lub płatnika publicznego.

W ramach oceny kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków (5-ARI, alfa blokery, antybiotyki);
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne).

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt dopłaty do leków.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w części 7. arkusza „Dane” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Tabela 5. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

Grupa	Wycena	Źródło
L31 - Radykalna prostatektomia	8 653,00 PLN	[83]
L32 - Otwarte zabiegi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego	5 516,00 PLN	
L43 - Przewlekła resekcja gruczołu krokowego	3 786,00 PLN	
L45 - Endoskopowe zabiegi gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego	1 622,00 PLN	
L46 - Choroby gruczołu krokowego	649,00 PLN	
L47 - Małe zabiegi gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego	1 244,00 PLN	[82]
Z27 - Drenaż pęcherza moczowego bez nacięcia	61,00 PLN	
Z102 - Wprowadzenie na stałe cewnika do pęcherza moczowego	93,00 PLN	
Z27 - Wymiana cewnika wprowadzonego do pęcherza moczowego na stałe	61,00 PLN	
W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	33,00 PLN	
W12 - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	65,00 PLN	

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz ceny pozostałych leków (komparatorów i leków stosowanych w opiece standardowej) zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia [37]. Wypadkowy koszt leków został określony przy uwzględnieniu kształtu rynku w okresie styczeń - listopad 2017 roku, zgodnie z komunikatem NFZ [101].

Koszt leków innych niż dutasteryd i finasteryd został przedstawiony w tabeli poniżej.

Przedstawione średnie koszty 1 mg alfa blokerów uwzględniają odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych na poziomie 17,4% (por. rozdział 2.4.).

Tabela 6. Koszt leków uwzględnionych w opracowaniu.

Substancja czynna	Jednostka	Uwzględnione koszty jednostki	
		NFZ	pacjent
<i>Alfuzosinum</i>	1 mg	0,0860 PLN	0,0223 PLN
<i>Doxazosinum</i>	1 mg	0,1884 PLN	0,0642 PLN
<i>Tamsulosinum</i>	1 mg	0,9140 PLN	0,2549 PLN
<i>Terazosinum</i>	1 mg	0,1732 PLN	0,1314 PLN
Antybiotyk *	1 opakowanie	5,2465 PLN	7,5006 PLN

* antybiotyk pod postacią tabletek zawierający chinolony lub trimatoprim.

3.6.2. KATEGORIE KOSZTU ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM PORÓWNYWANYCH LEKÓW

3.6.2.1. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Adadut® w ramach części A1 Wykazu. W ramach analizy podstawowej uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach grupy limitowej 77.0 przy braku zmiany leku wyznaczającego limit. [REDACTED]

Uwzględniono sugerowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii [REDACTED]

[REDACTED]).

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny poszczególnych prezentacji produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Przy uwzględnieniu odsetka pacjentów w wieku 75 lat i starszych na poziomie [REDACTED] (por. rozdział 2.4.), średni koszt 1 mg finasterydu został określony na poziomie odpowiednio [REDACTED]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono minimalny i maksymalny koszt refundowanych leków finasterydu.

Szczegóły dotyczące obliczeń w/w kosztu jednostkowego komparatorów zamieszczono w arkuszu „Koszt leków” modelu dołączonego do opracowania.

3.6.3. KOSZT OPIEKI DODATKOWEJ I ANALIZOWANYCH ZDARZEŃ

Eksperti kliniczni zapytani o dodatkowe świadczenia medyczne i farmakoterapię wśród pacjentów z analizowanej populacji w trakcie stosowania 5-ARI, wskazali na obecność:

- porad ambulatoryjnych i USG układu moczowego;
- suplementów diety;
- antybiotykoterapii (bez zdarzeń jak i po leczeniu zabiegowym);
- zabiegów drenażu pęcherza moczowego, założenia i wymiany cewnika do pęcherza moczowego w przypadku wystąpienia AUR;
- hospitalizacji związanej z leczeniem zabiegowym.

Na podstawie w/w informacji określono średni roczny koszt dodatkowej opieki bez AUR i leczenia zabiegowego wynoszący:

- 116,25 PLN (95% CI: 38,52 PLN – 236,15 PLN) z perspektywy płatnika publicznego;
- 7,69 PLN (95% CI: 0,19 PLN – 28,36 PLN) z perspektywy świadczeniobiorcy.

Dodatkowy koszt leczenia AUR określono z uwzględnieniem świadczeń zabiegowych ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z grup Z27 i Z102 [82]. Uwzględniając dodatkowo antybiotykoterapię wskazaną przez jednego eksperta średni koszt leczenia epizodu AUR określono na poziomie:

- [REDACTED] z perspektywy świadczeniobiorcy.

Koszt leczenia zabiegowego ustalono na podstawie informacji z portalu „Statystyki JGP” [48] i wycen poszczególnych JGP [83].

Tabela 9. Ocena kosztu leczenia zabiegowego.

JGP	Koszt dla NFZ		Liczba wystąpień w 2016 [48]	
	w 2016 [48]	aktualny [83]	ogółem	ICD-10: N40
L31 - Radykalna prostatektomia	8 570,61 PLN	8 653,00 PLN	5689	0
L32 - Otwarte zabiegi gruczołu krokowego i pęcherza moczowego	5 823,82 PLN	5 516,00 PLN	1510	1 415
L43 - Przewlekowa resekcja gruczołu krokowego	3 611,45 PLN	3 786,00 PLN	14245	12 880
L45 - Endoskopowe zabiegi gruczołu krokowego lub pęcherza moczowego	1 441,10 PLN	1 622,00 PLN	924	375
Średnio ważony koszt	3 769,37 PLN	3 897,55 PLN	Nie dotyczy	14 670

Ustalono, że koszt leczenia zabiegowego BPH wynosi 3 897,55 PLN. Uwzględniając dodatkowo antybiotykoterapię wskazaną przez jednego eksperta średni koszt leczenia zabiegowego określono na poziomie:

■ [redacted]

- [redacted] perspektywy świadczeniobiorcy.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono koszt opieki i zdarzeń z perspektywy NFZ jak w [73].

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3], a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1].

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy.

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania.

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI.

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Parametr(y)	Wartość / wariant
DSA 01	Grupa limitowa i kategoria odpłatności pacjenta	77.0, ryczałt
DSA 02		77.0, 30%
DSA 03		Nowa, ryczałt
DSA 04		Nowa, 30%
DSA 05	Lista "S" (75+):	Adadut® nieobecny
DSA 06	Prezentacje Adadut®	Tylko 30 kaps.
DSA 07		Tylko 90 kaps.
DSA 08	Horyzont czasowy	Długość życia
DSA 09		Średni okres leczenia [71]
DSA 10		Okres badania (12 tyg.)
DSA 11		Okres badania (24 tyg.)
DSA 12	Brak dyskontowania (stopy dyskontowe =0%)	
DSA 13	Współczynnik adherencji	100%
DSA 14		95% LCI
DSA 15		95% UCI
DSA 16	Dyskontynuacja leczenia 5-ARI i alfa blokerami w przypadku wszystkich epizodów AUR i leczenia zabiegowego	
DSA 17	Koszt finasterydu	Minimalny
DSA 18		Maksymalny
DSA 19	Schematy politerapii na podstawie badania ankietowego	
DSA 20	Odsetek pacjentów w wieku 75+, źródło danych:	badanie ankietowe
DSA 21		chorobowość [50][69]
DSA 22		Receptometr firmy PEX
DSA 23		Dane IMS
DSA 24	Odsetek pacjentów w wieku 75+	95% LCI
DSA 25		95% UCI
DSA 26	Odsetek politerapii	95% LCI
DSA 27		95% UCI
DSA 28		Tylko monoterapia
DSA 29		Tylko terapia skojarzona
DSA 30	Różnica między interwencjami w wagach użyteczności (na podstawie IPSS)	Różnica w użytecznościach [60][61]
DSA 31		Brak różnicy w użytecznościach
DSA 32	Średnia waga użyteczności	95% LCI
DSA 33		95% UCI
DSA 34	Zmiana wagi użyteczności dla zmiany IPSS o 1 pkt	95% LCI
DSA 35		95% UCI
DSA 36	Opcjonalna metoda konwersji IPSS do wagi użyteczności - na podstawie [88]	Średnia
DSA 37		minimalna
DSA 38		maksymalna
DSA 39	Zmiana wagi użyteczności dla zmiany wieku o 1 rok	95% LCI
DSA 40		95% UCI
DSA 41	Dodatkowa utrata QALY dla AUR i leczenia zabiegowego jak w [73] (wariant maksymalny wysokości utraty	

Nr	Parametr(y)	Wartość / wariant
		QALY)
DSA 42	Różnica w IPSS między interwencjami	95% LCI
DSA 43		95% UCI
DSA 44	Wariant różnic w częstotliwości leczenia zabiegowego i/lub występowania ostrego zatrzymania moczu	AUR i zabiegi: różnica [63]
DSA 45		AUR i zabiegi: różnica [64]
DSA 46		AUR i zabiegi: brak różnic
DSA 47	Wariant analizy minimalizacji kosztów	
DSA 48	Roczna częstotliwość AUR i leczenia zabiegowego - finasteryd	95% LCI
DSA 49		95% UCI
DSA 50	Wpływ dutasteryd na częstotliwość AUR i leczenia zabiegowego	95% LCI
DSA 51		95% UCI
DSA 52	Koszty opieki i zdarzeń z perspektywy NFZ jak w [73]	
DSA 53	Koszt opieki	Dolna granica
DSA 54		Górna granica
DSA 55	Koszt AUR	Dolna granica
DSA 56		Górna granica
DSA 57	Koszt leczenia zabiegowego	Dolna granica
DSA 58		Górna granica

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych za wyjątkiem cen prezentacji wnioskowanej technologii, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego.

Przypisano następujące rozkłady prawdopodobieństwa (szczegóły w arkuszach „Ustawienia”, „Dane” i „Koszt leków”):

- rozkład beta: średnia waga użyteczności, odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych, współczynnik adherencji, odsetek terapii skojarzonej;
- rozkład normalny: współczynniki zmiany wagi użyteczności w zależności od wieku i IPSS, różnice w IPSS między interwencjami, koszt opieki, koszt leczenia epizodu AUR, koszt leczenia zabiegowego;
- rozkład log-normalny: współczynniki występowania AUR i leczenia zabiegowego, HR występowania tych zdarzeń;
- rozkład dyskretny: koszt 1 mg finasterydu;
- rozkład Dirichleta: odsetek wykorzystania alfa blokerów w terapii skojarzonej z 5-ARI.

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 11. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło						
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. roku analizy		Wytyczne AOTMiT [1]						
Horyzont czasowy analizy	5,25 lat		Badanie ankietowe						
Perspektywa / uwzględnione kategorie kosztów	Perspektywa płatnika publicznego i wspólna / bezpośrednie medyczne		Założenie; badanie ankietowe wśród ekspertów klinicznych						
Różnice w efektach klinicznych pomiędzy interwencjami	Zależna od IPSS waga użyteczności; częstotliwość leczenia zabiegowego		Założenie, Analiza kliniczna [41]						
Technika analityczna	Analiza kosztów-użyteczności w horyzoncie podawania porównywanych technologii lekowych. W przypadku identycznych efektów (QALY): analiza minimalizacji kosztów		Założenie, Analiza kliniczna [41]						
Współczynnik adherencji do zalecanego leczenia (alfa-blokery i 5-ARI)	67%		Drake 2017 [84]						
Wpływ AUR i leczenia zabiegowego na długość terapii 5-ARI	Brak dyskontynuacji		Założenie						
Sposób refundacji wnioskowanej technologii	Grupa 77.0; [redacted] bezpłatnie dla chorych w wieku 75 lat i starszych								
Cena zbytu netto Adadut®	[redacted]		Wnioskodawca						
Dawka dutasterydu i finasterydu	0,5 i 5 mg/d		ChPL [81], badanie ankietowe (por. rozdział 12.3.), projektów badań klinicznych zidentyfikowanych w Analizie klinicznej [41]; wysokości zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO [33]						
Koszt finasterydu	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Perspektywa</th> <th>Koszt 1 mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NFZ</td> <td>0,1655 PLN</td> </tr> <tr> <td>Pacjent</td> <td>0,0327 PLN</td> </tr> </tbody> </table>		Perspektywa	Koszt 1 mg	NFZ	0,1655 PLN	Pacjent	0,0327 PLN	Obwieszczenie Min.Zdr. [37], komunikat DGL [101]
Perspektywa	Koszt 1 mg								
NFZ	0,1655 PLN								
Pacjent	0,0327 PLN								
Odsetek pacjentów w wieku 75 lat i starszych	17,4%		Ząbkowski 2014 [65]						
Odsetek terapii skojarzonej 5-ARI z blokerem receptorów alfa-adrenergicznych	67,6%		Ząbkowski 2014 [65]						
Struktura i dawki alfa blokerów	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>% wykorzystania</th> <th>Dawka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			% wykorzystania	Dawka				Ząbkowski 2014 [65]; wysokości zdefiniowanej dziennej dawki wg WHO [33]
	% wykorzystania	Dawka							

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło	
	<i>Alfuzosinum</i>	6,8%	7,50 mg/d	
	<i>Doxazosinum</i>	43,9%	4,00 mg/d	
	<i>Tamsulosinum</i>	47,1%	0,40 mg/d	
	<i>Terazosinum</i>	2,2%	5,00 mg/d	
Koszt 1 mg alfa blokerów		NFZ	Pacjent	Obwieszczenie Min.Zdr. [37], komunikat DGL [101]
	<i>Alfuzosinum</i>	0,0860 PLN	0,0223 PLN	
	<i>Doxazosinum</i>	0,1884 PLN	0,0642 PLN	
	<i>Tamsulosinum</i>	0,9140 PLN	0,2549 PLN	
	<i>Terazosinum</i>	0,1732 PLN	0,1314 PLN	
Średnia waga użyteczności pacjentów z BPH	0,84			Fourcade 2012 [66]
Zmiana wagi użyteczności w przypadku wzrostu wieku o 1 rok	-0,006			Fourcade 2012 [66]
Zmiana wagi użyteczności w przypadku wzrostu IPSS o 1 pkt	-0,009			Fourcade 2012 [66]
Dodatkowe utracone QALY związane z epizodami AUR i leczenia zabiegowego	0			Założenie
Zmiana IPSS, dutasteryd vs. finasteryd		12 tydzień	24 tydzień	Ravish 2007 [59], Mohanty 2006 [60]
	Monoterapia	-1,66	-1,66	
	Terapia skojarzona	-2,10	-4,10	
Wpływ zmniejszonej adherencji na efekty związane ze zmianą IPSS	23% redukcja			Założenie
Średnie roczne częstotliwości występowania zdarzeń w grupie finasterydu		AUR	Leczenie zabiegowe	Kuiper 2016 [62]
	Monoterapia	0,0051	0,0275	
	Terapia skojarzona	0,0050	0,0561	

Parametr / założenie	Wartość parametru		Źródło
HR zdarzeń, dutasteryd vs. finasteryd		AUR	Leczenie zabiegowe
	Monoterapia	1	0,73
	Terapia skojarzona	1	0,85
Dodatkowe kategorie kosztu		NFZ	Pacjent
	Roczny koszt opieki	116,25 PLN	7,69 PLN
	Koszt AUR	155,57 PLN	2,25 PLN
	Koszt zabiegu	3 902,27 PLN	6,75 PLN
			Kuiper 2016 [62]
			Badanie ankietowe, „Statystyki JGP” [48]; [82], [83]

Szczegóły dotyczące w/w parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skoroszycie MS Excel 2016 zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Adadut® w odniesieniu do finasterydu przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna.

Parametr	Dutasteryd (Adadut®)	Finasteryd	Różnica	
Efekty zdrowotne	Lata życia	4,8836	4,8836	0,0000
	QALY	4,1722	4,0789	0,0933
Koszt z perspektywy płatnika publicznego				
+				
ICER (PLN/QALYG)	Perspektywa płatnika publicznego		Dominacja	
	Perspektywa wspólna			

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej: ceny progowe.

	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Adadut®, 30 caps. à 0.5 mg		
Adadut®, 90 caps. à 0.5 mg		

* cena wyższa od ceny leku wyznaczającej limit;

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Adadut® jest:

- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,0933,
- tańsze z perspektywy płatnika publicznego o [REDACTED]

[REDACTED] w odniesieniu do stosowania finasterydu i w horyzoncie średniego okresu stosowania inhibitorów 5 α -reduktazy w analizowanym wskazaniu (5,25 lat).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii dominuje nad stosowaniem finasterydu z perspektywy płatnika publicznego (tj. jest tańsze i bardziej skuteczne od finasterydu) i jest opłacalne z perspektywy wspólnej.

Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej został ustalony na poziomie [REDAKTOWANE] za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość i był istotnie niższy od przyjętego progu opłacalności (134 514 PLN).

Wyniki analizy podstawowej świadczą, że stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne w odniesieniu do komparatora niezależnie od perspektywy ekonomicznej.

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

4.2.1. WYNIKI DETERMINISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich punktów końcowych przedstawiono w arkuszu „DSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.4. niniejszego opracowania.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Na 58 scenariuszy analizy wrażliwości zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie z perspektywy wspólnej w przypadku pominięcia różnicy w efektach klinicznych odpowiedzialnych za obserwowaną różnicę w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami (2 scenariusze).

W ramach scenariusza DSA 31 pomijającego różnice w IPSS między grupami oraz scenariusza DSA 47 pomijającego wszystkie różnice w efektach pomiędzy grupami (IPSS, częstotliwość leczenia zabiegowego, AUR) wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii wiąże się z wyższym kosztem z perspektywy wspólnej o [REDAKTOWANE] kosztu całkowitego komparatora z perspektywy wspólnej.

W ramach pozostałych 45 scenariuszy analizy wrażliwości potwierdzono, że stosowanie wnioskowanej technologii jest opłacalne względem komparatora z obydwu rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych.

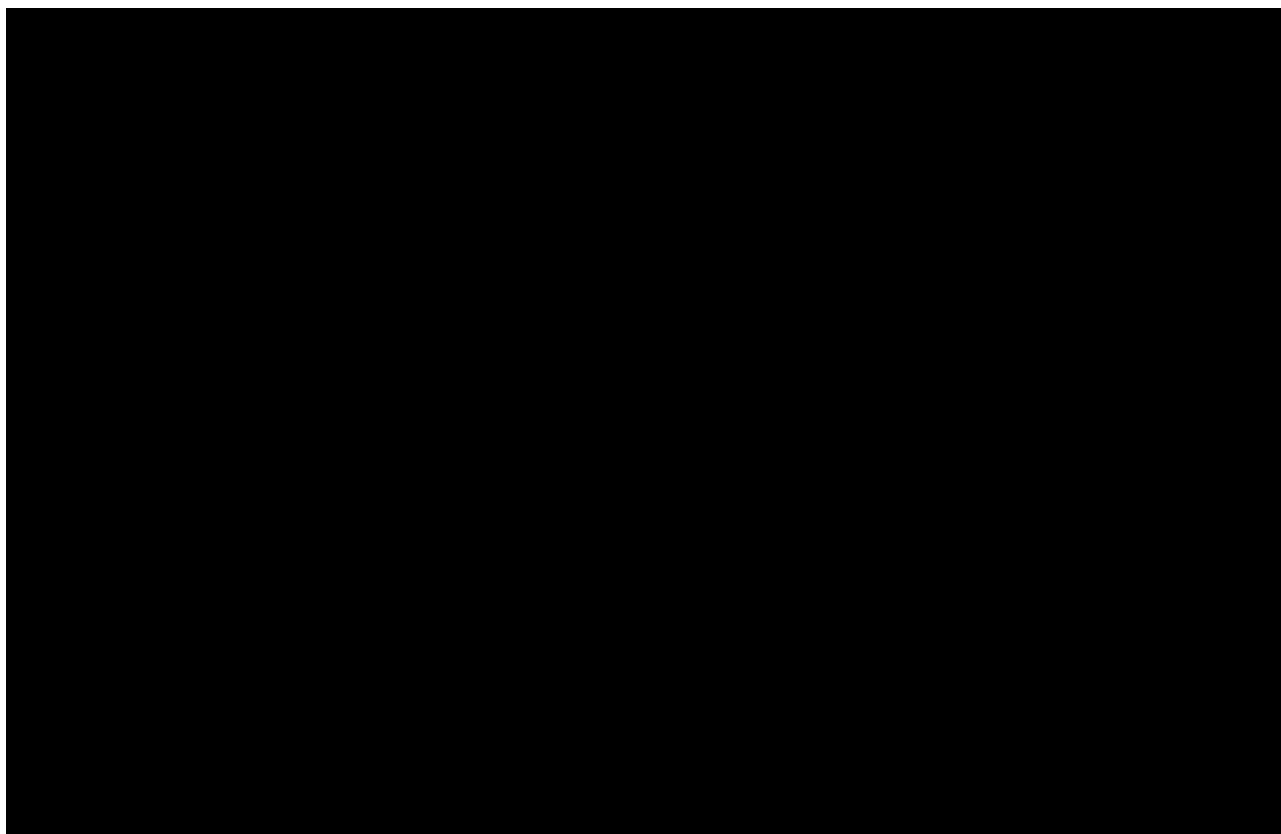
Z perspektywy płatnika publicznego najwyższy wpływ na wysokość ICER miały założenia dotyczące sposobu refundacji wnioskowanej technologii (nowa grupa limitowa, odpłatność ryczałtowa), długości horyzontu czasowego, wysokości kosztu finasterydu, odsetka pacjentów w wieku 75 lat i starszych

oraz wyboru źródła informacji na temat częstotliwości i wpływ wnioskowanej technologii na AUR i leczenie zabiegowe.

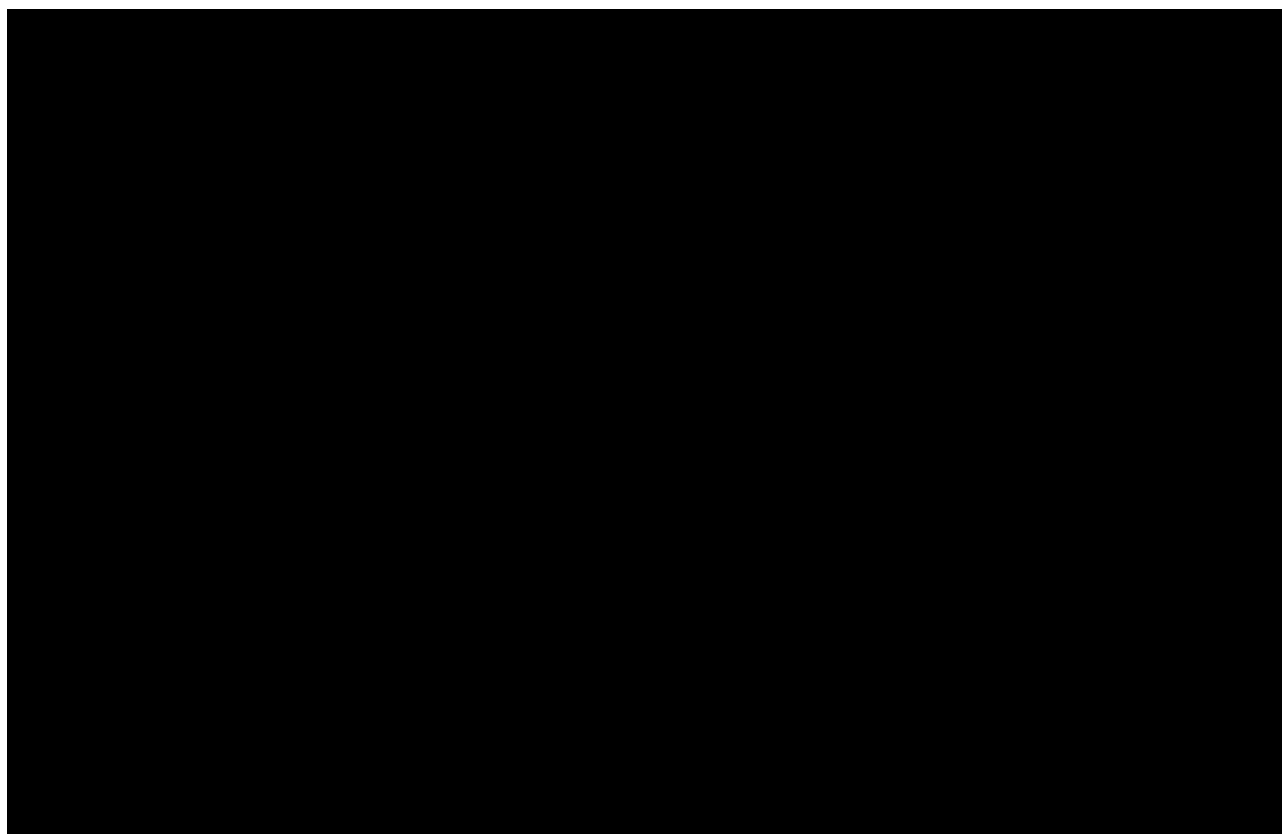
Z perspektywy wspólnej najwyższy wpływ na ICER zaobserwowano w przypadku zmiany założeń dotyczących obecności dodatkowych efektów wnioskowanej technologii (IPSS, AUR, leczenie zabiegowe), wysokości kosztu finasterydu i długości horyzontu czasowego.

4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.



Rysunek



Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% CI (nieparametryczne)	
Perspektywa płatnika publicznego				
QALY	Dutasteryd (Adadut®)	4,1732	4,1082	4,2420
	Finasteryd	4,0803	4,0261	4,1347
	Różnica	0,0928	0,0544	0,1348
Koszt całkowity (PLN)	Dutasteryd (Adadut®)	████████	████████	████████
	████████	████████	████████	████████
	████████	████████	████████	████████
ICER (PLN/QALYG)		dominacja	████	████
Perspektywa wspólna				
QALY	Dutasteryd (Adadut®)	4,1732	4,1082	4,2420
	Finasteryd	4,0803	4,0261	4,1347
	Różnica	0,0928	0,0544	0,1348
Koszt całkowity (PLN)	Dutasteryd (Adadut®)	████████	████████	████████
	Finasteryd	████████	████████	████████
	Różnica	████	████	████
ICER (PLN/QALYG)		████	████	████
Progowa cena zbytu netto Adadut® 30 tabl		████████	████████	████████

	Średnia	95% CI (nieparametryczne)	
Progowa cena zbytu netto Adadut® 90 tabl			

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem niezależnie od perspektywy ekonomicznej ($p < 0,001$ [74]).

Ustalono, że prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii na komparatorze jest wyższe od 99,99%.

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji [41]. Brak informacji na temat przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad komparatorem ocenianej w ramach długookresowych, prospektywnych badań klinicznych skutkowało uwzględnieniem źródeł danych o niższej wiarygodności.

Ograniczeniem są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Przy braku opublikowanych źródeł informacji uwzględniono opinie ekspertów i przyjęto brak różnic w kosztach dodatkowej opieki wśród pacjentów z analizowanej populacji. Ze względu na zmniejszone nasilenie objawów choroby po zastosowaniu dutasterydu koszty te powinny się obniżyć. Brakuje jednak wiarygodnych informacji pozwalających określić zależność pomiędzy IPSS a wysokością kosztów opieki zdrowotnej chorych na BPH w Polsce.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Skonstruowany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 3 analizy ekonomiczne [98]-[100] oceniające stosowanie dutasterydu w monoterapii lub terapii skojarzonej z alfa blokerem.

Wyniki badań [98] i [100] wskazują na opłacalność stosowania dutasterydu w miejsce finasterydu w leczeniu pacjentów z BPH. Co więcej w badaniu [98] wykazano, że stosowanie dutasterydu wiąże się z wyższym kosztem o około 400 EUR od stosowania finasterydu, ale przy znacznie wyższych efektach klinicznych (dodatkowa liczba QALY na poziomie 0,78 w horyzoncie 20 lat).

Przeprowadzona walidacja konwergencji (tabela 19.) wykazała, że przyjęcie analogicznych założeń do analizy [98] spowodowało otrzymanie bardzo zbliżonych wyników zdrowotnych (dodatkowa liczba QALY na poziomie 0,7874 w horyzoncie 20 lat).

Z przeglądu odrzucono analizy ekonomiczne założonego produktu dutasterydu i alfa blokera, gdyż stanowi on odrębną interwencję od ocenianej. Niemniej jednak na podstawie wyników przeglądu opisanego w [73] ustalono, że wszystkie modele oceniające farmakoterapie BPH uwzględniają te same efekty kliniczne, które zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu (zmiana wagi użyteczności, często skorelowana z IPSS, zmiana częstotliwości występowania AUR i/lub zmiana częstotliwości przeprowadzenia leczenia zabiegowego BPH).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adadut® w leczeniu pacjentów z BPH.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji, a w przypadku ich braku informacje od ekspertów klinicznych. Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii będzie istotnie tańsze z perspektywy płatnika publicznego od stosowania finasterydu w przypadku uwzględnienia sugerowanego sposobu refundacji. W analizie wykazano, że ze względu na wyższy koszt jednostkowy stosowanie wnioskowanej technologii będzie droższe od stosowania finasterydu. Niemniej jednak dodatkowe efekty kliniczne przekładające się na wzrost jakości życia chorych na BPH, kompensowały zawiązką obecność dodatkowych kosztów związanych z wnioskowaną technologią. Określony inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności nie przekraczał 10 tys. PLN za dodatkowy QALY. Oznacza to, że wnioskowana technologia stanowi wysoce opłacalną alternatywę dla obecnie refundowanego inhibitora 5 α -reduktazy.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

W chwili obecnej, pacjent z analizowanej populacji ma możliwość stosowania finansowanego ze środków publicznych finasterydu. Ze względu na brak refundacji i wysoki koszt na rynku prywatnym stosowanie dutasterydu nie jest powszechne wśród pacjentów z analizowanej populacji (około 0,5% pacjentów zgodnie z danymi IMS Health Poland [101]).

Na tej podstawie można sądzić, że za finansowaniem produktu leczniczego Adadut[®] ze środków publicznych przemawiają aspekty społeczne i etyczne.

Refundacja wnioskowanej technologii pozwoli rozszerzyć grono opcji terapeutycznych dostępnych dla pacjentów z analizowanej populacji. Rozszerzenie grona dostępnych opcji terapeutycznych pozwoli lepiej dopasować terapie do indywidualnych potrzeb chorego i tym samym poprawić wyniki leczenia.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

Wyniki niniejszej analizy ekonomicznej świadczą, że stosowanie produktu leczniczego Adadut[®] dominuje z perspektywy płatnika publicznego nad stosowaniem finasterydu oraz jest opłacalne względem tego komparatora z perspektywy wspólnej.

Wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Adadut[®] jest:

- związane ze wzrostem liczby lat życia skorygowanych o jakość o 0,09 (95% CI: 0,05 – 0,14),
- tańsze z perspektywy płatnika publicznego o [REDACTED]

[REDACTED]

w odniesieniu do stosowania finasterydu i w horyzoncie średniego okresu stosowania inhibitorów 5 α -reduktazy w analizowanym wskazaniu (5,25 lat).

Ustalono, że stosowanie wnioskowanej technologii:

- dominuje nad stosowaniem finasterydu z perspektywy płatnika publicznego (tj. jest tańsze i bardziej skuteczne od finasterydu);
- jest opłacalne z perspektywy wspólnej z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności wynoszącym █████ PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (95% CI: █████)

Określony współczynnik jest znacznie niższy od przyjętego progu opłacalności (134 514 PLN).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej. Zmianę wniosków w odniesieniu do analizy podstawowej zaobserwowano wyłącznie z perspektywy wspólnej w przypadku pominięcia różnicy w efektach klinicznych odpowiedzialnych za obserwowaną różnicę w wynikach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi technologiami.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzono opłacalność wnioskowanej technologii nad komparatorem niezależnie od perspektywy ekonomicznej ($p < 0,001$ [74]).

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: lis 2017).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawelek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] Krol M, Brouwer W, Rutten F. Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49. doi: 10.1007/s40273-013-0056-3.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych – Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 23 sierpnia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2016 poz. 1536.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: lis 2017).
- [34] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics*. 2013 May;31(5):361-7.
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. *Methods Research Report*. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia 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.2017.989.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 lutego 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2018 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2018.13).
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: listopad 2017).
- [39] Katalog leków OSOZ (Bazy Leków i Środków Ochrony Zdrowia KS-BLOZ) udostępniona przez firmę Kamssoft), <https://ktomalek.pl/l/lek/szukaj> (ostatnia aktualizacja: listopad 2017).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2017 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2017 roku.
- [42] Komunikat DGL z 23-03-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do grudnia 2016 r.; www.nfz.gov.pl (dane z komunikatu DGL z 14 cze 2017 dotyczą 2015 roku).
- [43] Komunikat DGL z 21.06.2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: listopad 2017).
- [45] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2017 roku, aplikacje.nfz.gov.pl/umowy (ostatnia aktualizacja: listopad 2017).
- [46] Komunikat DGL z 27-09-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [47] Komunikat DGL z 23-09-2016. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2016 r.; www.nfz.gov.pl.
- [48] Statystyki JGP, 2016. <https://prog.nfz.gov.pl/app-jgp/KatalogJGP.aspx>
- [49] Komunikat DGL z 30-09-2015. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2015 r.; www.nfz.gov.pl.
- [50] Ludność. Stan i struktura oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym (stan w dniu 31.12.2016 r.). <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-12-2016-r-,6,21.html>

- [51] GUS. Trwanie życia w 2016 r. <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2016-r-2,11.html>.
- [52] Komunikat DGL z 24-06-2015 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [53] Komunikat DGL z 26-09-2014. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2014 r.; www.nfz.gov.pl.
- [54] Komunikat DGL z 7-07-2014 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [55] Komunikat DGL z 25-09-2013. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2013 r.; www.nfz.gov.pl.
- [56] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [57] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics*. 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [58] Komunikat DGL z 18-07-2013 r. Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych narastająco od początku roku do grudnia 2012 r.; www.nfz.gov.pl. (aktualizacja – komunikatu z 1.07.2013 r.).
- [59] Ravish IR, Nerli RB, Amarkhed SS. Finasteride to evaluate the efficacy of dutasteride in the management of patients with lower urinary tract symptoms and enlarged prostate. *Arch Androl*. 2007 Jan-Feb;53(1):17-20.
- [60] Mohanty N K, Singh UP, Sharma NK, Arora R P, Amitabh V. A comparative study of fixed dose of Tamsulosin with finasteride vs Tamsulosin with dutasteride in the management of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol* 2006;22:130134
- [61] Yin T, Qiao Z, Li Y, Li D, Jiang M, An C, Wang F, Zuo M, Hu K, Li Q. Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. *Am J Ther*. 2017 Sep/Oct;24(5):e517-e523.
- [62] Kuiper JG, Bezemer ID, Driessen MT, Vasylyev A, Roehrborn CG, Penning-van Beest FJ, Herings RM. Rates of prostate surgery and acute urinary retention for benign prostatic hyperplasia in men treated with dutasteride or finasteride. *BMC Urol*. 2016 Aug 31;16(1):53.
- [63] Fenter TC, Davis EA, Shah MB, Lin PJ. Dutasteride vs finasteride: assessment of differences in acute urinary retention rates and surgical risk outcomes in an elderly population aged > or =65 years. *Am J Manag Care*. 2008 May;14(5 Suppl 2):S154-9.
- [64] Issa MM, Runken MC, Grogg AL, Shah MB. A large retrospective analysis of acute urinary retention and prostate-related surgery in BPH patients treated with 5-alpha reductase inhibitors: dutasteride versus finasteride. *Am J Manag Care*. 2007 Feb;13 Suppl 1:S10-6.
- [65] Ząbkowski T. Evaluation of the clinical indications, adverse drug reactions, and finasteride use in patients with benign prostatic hyperplasia in Poland. *Pharmacol Rep*. 2014 Aug;66(4):565-9.
- [66] Fourcade RO, Lacoïn F, Roupřët M, Slama A, Le Fur C, Michel E, Sitbon A, Cotté FE. Outcomes and general health-related quality of life among patients medically treated in general daily practice for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *World J Urol*. 2012 Jun;30(3):419-26.
- [67] Dutkiewicz SA, Jankowska A. Związek jakości życia - QoL z nasilającymi się objawami dolnego odcinka dróg moczowych - LUTS, chorobami współistniejącymi i wiekiem chorych na łagodny rozrost stercza – BPH. *Studia medyczne* 2010. 19:25-27. http://www.ujk.edu.pl/studiamedyczne/doc/SM_tom_19/Zwiazek%20jakosci%20zycia.pdf
- [68] Lasota W. Rozprawa doktorska „Potrzeby promocji zdrowia i profilaktyki w oparciu o epidemiologiczną analizę wybranych cech zdrowotnych i społecznych mężczyzn z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego” http://www.urologlublin.com/uploads/2/9/2/3/2923936/rozprawa_doktorska_2014.pdf
- [69] Lee SWH, Chan EMC, Lai YK. The global burden of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Aug 11;7(1):7984. doi: 10.1038/s41598-017-06628-8.
- [70] Komunikat DGL z 17-09-2012. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z

- podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do czerwca 2012 r.; www.nfz.gov.pl.
- [71] Drug utilisation sub-committee. Dutasteride and dutasteride with tamsulosin: analysis of actual versus predicted utilisation. June 2015. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/participants/public-release-docs/2015-06-prds/dutasteride-dusc-prd-2015-06-final.pdf>
- [72] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna nr OT.4350.2.2016 dla Urorec (Sylodosyna) w leczeniu objawów przedmiotowych i podmiotowych łagodnego rozrostu gruczołu krokowego u dorosłych mężczyzn. 1 kwietnia 2016. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/061/AWA/061_AWA_OT_4350_2_Urorec_01.04.2016.pdf
- [73] AOTMiT. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-DS.-4350-4/2013 dla Duodart (dutasteryd, tamsulozyna) w leczeniu umiarkowanych i ciężkich objawów łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. 2 sierpnia 2013. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/125/AWA/125_AWA_AOTM_DS_4350_4_2013_Duodart_BIP.pdf
- [74] Glick H, Doshi J. Evaluating sampling uncertainty in cost-effectiveness analysis: statistical considerations in economic evaluations. ISPOR 16th Annual International Meeting, May 2011. <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/documents/3.ispor.uncertainty.052211.pdf>
- [75] Holko P. VBA function to estimate Fieller's method confidence intervals for incremental cost-effectiveness ratios (ICER) and confidence intervals for incremental net monetary benefit (INMB). 11/2016, Language: VBA Excel, DOI: 10.13140/RG.2.2.27988.40323
- [76] Stata Programs: Sampling Uncertainty for Cost-Effectiveness (Revised 07/21/15). <http://www.uphs.upenn.edu/dgimhsr/stat-cicer.htm>
- [77] Dyrektywa 2004/27/WE Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 31 marca 2004 r. zmieniająca dyrektywę 2001/83/WE w sprawie wspólnotowego kodeksu odnoszącego się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi. Dz.U. L 136 z 30.4.2004, str. 34–57.
- [78] EMA. Data exclusivity, market protection and paediatric rewards. Workshop for Micro, Small and Medium Sized Enterprises EMA. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/05/WC500143122.pdf
- [79] US\$67 billion worth of biosimilar patents expiring before 2020. 20/01/2014. <http://www.gabionline.net/Biosimilars/General/US-67-billion-worth-of-biosimilar-patents-expiring-before-2020> (listopad 2017).
- [80] IMS. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. March 2016. https://www.imshealth.com/files/web/IMSH%20Institute/Healthcare%20Briefs/Documents/IMS_Institute_Biosimilar_Brief_March_2016.pdf.
- [81] Charakterystyka produktu leczniczego Adadut. <https://www.leki-informacje.pl/sites/default/files/Charakterystyka-Adadut.pdf>
- [82] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 4 do zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl
- [83] Katalog grup. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 73/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 22 sierpnia 2017 r. www.nfz.gov.pl.
- [84] Drake MJ, Bowditch S, Arbe E, Hakimi Z, Guelfucci F, Amri I, Nazir J. A retrospective study of treatment persistence and adherence to α -blocker plus antimuscarinic combination therapies, in men with LUTS/BPH in the Netherlands. *BMC Urol.* 2017 May 22;17(1):36.
- [85] Nichol MB, Knight TK, Wu J, Barron R, Penson DF. Evaluating use patterns of and adherence to medications for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2009;181:2214–21.
- [86] Kruep EJ, Phillips E, Hogue S, Eaddy M. Early symptom improvement and discontinuation of 5- α -reductase inhibitor (5ARI) therapy in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Ann Pharmacother.* 2014 Mar;48(3):343-8.
- [87] Gruschkus S, Poston S, Eaddy M, Chaudhari S. Adherence to 5- α reductase inhibitor therapy for benign prostatic hyperplasia: clinical and economic outcomes. *P T.* 2012 Aug;37(8):464-70. PubMed PMID: 23091339
- [88] Ragnarson Tennvall G, Hjelmgren J, Malmberg L. Under what conditions is feedback microwave thermotherapy (ProstaLund Feedback Treatment) cost-effective in comparison with alpha-blockade in the treatment of benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms? *Scand J Urol Nephrol.* 2006;40(6):495-505.
- [89] Komunikat DGL z 20-10-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do lipca 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [90] Katalog diagnostycznych pakietów onkologicznych. Załącznik nr 8 do zarządzenia Nr 62/2017/DSOZ Prezesa NFZ zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna. www.nfz.gov.pl.
- [91] Rencz F., Kovács Á., Gulacsi L., Majoros A., Nyirády P., Tenke P., Németh Z., Nagy G.J., Nagy J., Buzogány I., Bösörmenyi-Nagy G., Brodsky V. Health-related quality of life and subjective happiness of patients with benign prostatic hyperplasia: First results of a cross-sectional survey from Hungary. *Value in Health* 2014 17:7 (A471-A472)

-
- [92] Castro-Díaz D, Díaz-Cuervo H, Pérez M. [Benign prostatic hyperplasia and its treatment: impact on quality of life and sexual function]. *Actas Urol Esp.* 2013 Apr;37(4):233-41. doi: 10.1016/j.acuro.2012.08.001. Epub 2012 Dec 13. Spanish. PubMed PMID: 23246106.
- [93] Dedhia RC, Calhoun E, McVary KT. Impact of phytotherapy on utility scores for 5 benign prostatic hyperplasia/lower urinary tract symptoms health states. *J Urol.* 2008 Jan;179(1):220-5
- [94] Kok ET, McDonnell J, Stolk EA, Stoevelaar HJ, Busschbach JJ; Triumph Research Group; Pan-European Expert Panel. The valuation of the International Prostate Symptom Score (IPSS) for use in economic evaluations. *Eur Urol.* 2002 Nov;42(5):491-7.
- [95] Schulz MW, Chen J, Woo HH, Keech M, Watson ME, Davey PJ. A comparison of techniques for eliciting patient preferences in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2002 Jul;168(1):155-9.
- [96] Hakimi Z, Herdman M, Pavesi M, Devlin N, Nazir J, Hoyle C, Odeyemi IA. Using EQ-5D-3L and OAB-5D to assess changes in the health-related quality of life of men with lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Qual Life Res.* 2017 May;26(5):1187-1195.
- [97] Bowen JM, Whelan JP, Hopkins RB, Burke N, Woods EA, McIsaac GP, O'Reilly DJ, Xie F, Sehzadeh S, Levin L, Mathew SP, Patterson LL, Goeree R, Tarride JE. Photoselective vaporization for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2013 Aug 1;13(2):1-34. eCollection 2013. PubMed PMID: 24019857.
- [98] Dabanović V, Kostić M, Janković S. Cost effectiveness comparison of dutasteride and finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia—The Markov model based on data from Montenegro. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Jan;73(1):26-33. PubMed PMID: 26964381.
- [99] Bjerklund Johansen TE, Baker TM, Black LK. Cost-effectiveness of combination therapy for treatment of benign prostatic hyperplasia: a model based on the findings of the Combination of Avodart and Tamsulosin trial. *BJU Int.* 2012 Mar;109(5):731-8.
- [100] Johansen TE, Istad JA. Long-term cost analysis of treatment options for benign prostatic hyperplasia in Norway. *Scand J Urol Nephrol.* 2007;41(2):124-31. PubMed PMID: 17454951.
- [101] Komunikat DGL NFZ z 23-02-2017. Wielkość kwoty refundacji i ilość zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, narastająco od stycznia do listopada 2017 r.; www.nfz.gov.pl.
- [102] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, listopad 2017 roku.

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Struktura i dawkowanie alfa blokerów stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami 5 α -reduktazy.....	10
Tabela 2. Dostępne wskaźniki adherencji wśród pacjentów z BPH.....	11
Tabela 3. Średni wiek pacjentów z analizowanej populacji.....	12
Tabela 4. Chorobowość BPH w Polsce w zależności od grupy wieku.....	13
Tabela 5. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	29
Tabela 6. Koszt leków uwzględnionych w opracowaniu.	30
Tabela 7. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Adadut®.....	31
Tabela 8. Kształt rynku wnioskowanej technologii.....	31
Tabela 9. Ocena kosztu leczenia zabiegowego.....	33
Tabela 10. Scenariusze analizy wrażliwości.....	34
Tabela 11. Parametry i założenia analizy podstawowej.....	36
Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej: zestawienie kosztów i konsekwencji i analiza inkrementalna.....	39
Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej: ceny progowe.....	39
Tabela 14. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.....	42
Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 02.11.2017).....	56
Tabela 16. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności.....	59
Tabela 17. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [57].	62
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 02.11.2017).	63
Tabela 19. Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego i wyniki walidacji konwergencji.....	67
Tabela 20. Eksperci, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.....	68
Tabela 21. Kwestionariusz przesłany uczestnikom badania.....	70
Tabela 22. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.....	75
Tabela 23. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.....	78

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Określony na podstawie zmiany IPSS wzrost wagi użyteczności w horyzoncie analizy.	22
Rysunek 2. Zmiana wagi użyteczności związana ze wzrostem IPSS o 1 pkt w zależności od wejściowej wysokości IPSS. Model konwersji badania [88].	24
Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego.	41
Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej.	42
Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).	58
Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	66

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (poprzez embase.com), MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby nie aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska), oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (bazę raportów HTA; www.dimdi.de) i portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu.

Przeszukanie przeprowadzono pod kątem znalezienia informacji na temat jakości życia pacjentów poddawanych terapii porównywanymi technologiami oraz jakości życia pacjentów, u których w trakcie stosowania porównywanych technologii wystąpiły zdarzenia związane z punktami końcowymi oceny skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii i stanami klinicznymi uwzględnionego modelu decyzyjnego.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia, wag użyteczności pacjentów z łagodnym rozrostem gruczołu krokowego, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji.

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności (np. badania przeprowadzone kwestionariuszem SF-36, niepodające wyników jego konwersji do wag użyteczności – przy dostępie do badań bezpośrednio raportujących wagi użyteczności, w opracowaniu nie przeprowadzono konwersji zagregowanych wyników takich kwestionariuszy oceny jakości życia do wag użyteczności, ze względu na ograniczenia dostępnych metod),
- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenia do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażeń składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska*).

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

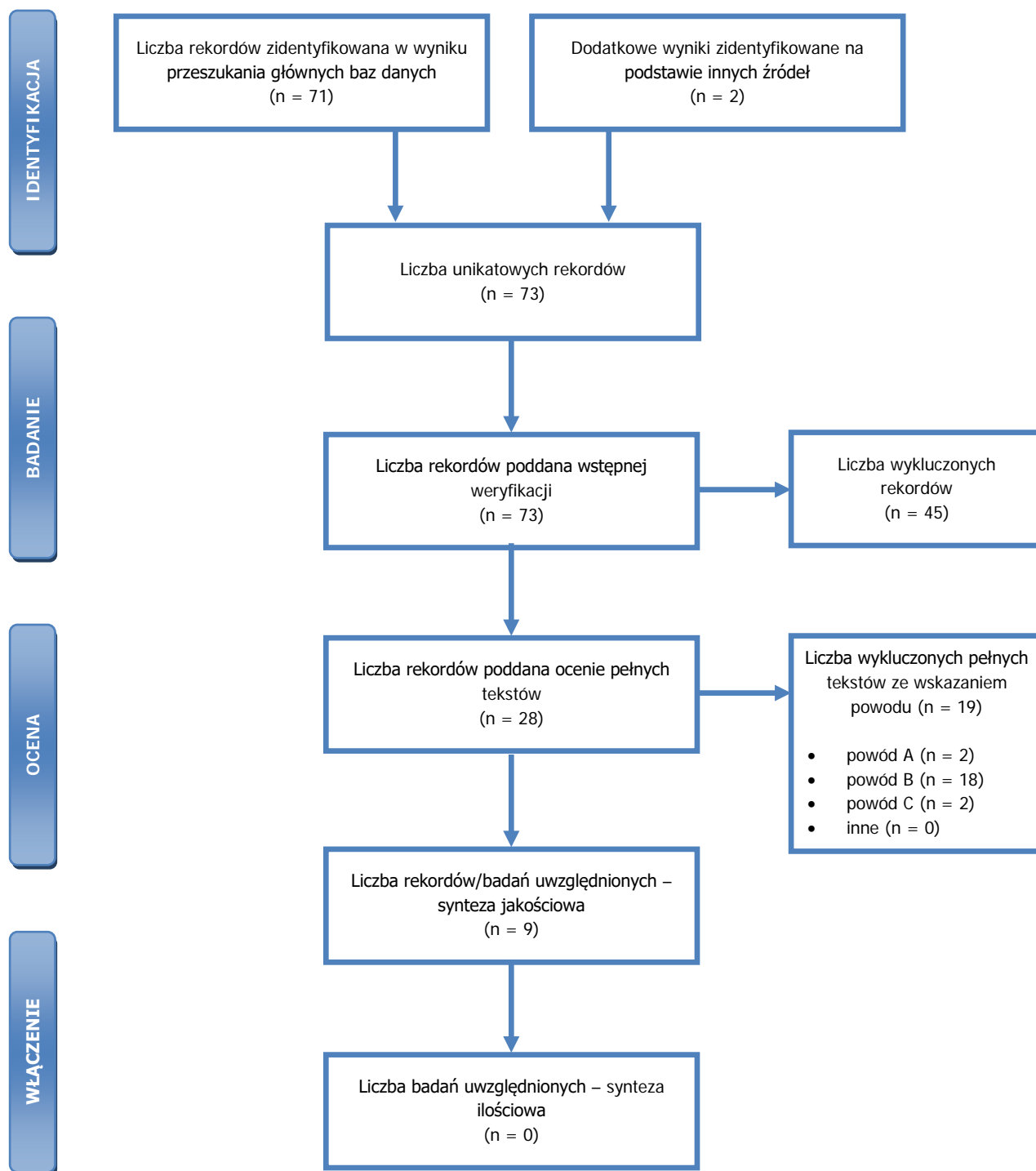
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono poniżej.

Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 02.11.2017).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	Embase
#1	Populacja PubMed: "Prostatic Hyperplasia"[Mesh] OR ((prostatic OR prostate) AND (hyperplasia OR hypertrophy OR hypertrophia OR adenomas OR adenoma OR enlargement)) OR adenofibromyomatosis EMBASE: 'prostate hypertrophy'/exp OR ((prostatic OR prostate) AND (hyperplasia OR hypertrophy OR hypertrophia OR adenomas OR adenoma OR enlargement)) OR adenofibromyomatosis	28 510	42 214
#2	Punkty końcowe <i>qaly OR qaly OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i>	397 499	615 446
	Metoda pomiaru <i>hul OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i>	97 992	7 833
#3	Wynik przeszukania z limitem dla embase.com PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE: #1 AND #2 AND #3 AND ([embase]/lim NOT [medline]/lim)	69	2
Suma rekordów		71	
Liczba unikatowych rekordów:		71	
Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk In Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [44] oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1 oraz w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*:		2	
Wyniki przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska): PRZEROST GRUCZOŁU KROKOWEGO + JAKOŚĆ ŻYCIA		0	
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		73	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		73	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		28	
Liczba wyników odrzuconych na	sumarycznie**:	19	
	wtórne opracowanie nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	2	

	Kwerendy	Wynik
etapie pełnych tekstów:	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	18
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	1
	inne:	0
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		9

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów.



Rysunek 5. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA).

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 9 badań raportujących wagi użyteczności pacjentów z analizowanej populacji [66], [88], [91]-[97].

Informacje na temat zidentyfikowanych badań zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zidentyfikowane źródła informacji na temat wag użyteczności.

Źródło	Metody	Podstawowe wyniki i wnioski
[66]	Badanie przekrojowe 1098 chorych na BPH z Francji; kwestionariusz EQ-5D;	Wykazano silną korelację objawów BPH z wagą użyteczności; zaproponowano model konwersji stopnia nasilenia objawów i IPSS na wagę użyteczności
[88]	Wtórne opracowania (analiza ekonomiczna) raportująca równanie korelacji IPSS z wagą użyteczności na podstawie wyników badania 1115 chorych z Wielkiej Brytanii (PMID: 10210562*)	Opracowanie wskazuje na możliwość konwersji IPSS na wagi użyteczności
[91]	Badanie przekrojowe 64 chorych z Węgier; kwestionariusz EQ-5D, metoda TTO	Wykazano zależność indeksu EQ-5D i TTO od stopnia nasilenia objawów BPH
[92]	Badanie przekrojowe 1514 chorych z Hiszpanii; kwestionariusz EQ-5D,	Wykazano zależność indeksu EQ-5D od stopnia nasilenia objawów BPH
[93]	Badanie 40 pacjentów; metoda TTO; podstawowe stany związane z BPH i stosowanym leczeniem	W badaniu wykazano zależność wysokości wagi użyteczności od objawów BPH i stosowania fototerapii
[94]	Badanie 170 osób z populacji generalnej; metoda TTO; 9 stanów IPSS (zredukowana liczba)	Wykazano metodę konwersji wyników poszczególnych domen IPSS na wagę użyteczności (brak możliwości zastosowania tej metody w przypadku danych zagregowanych)
[95]	Badanie 29 chorych z objawami BPH; metoda TTO, HUI, EQ-5D	Wykazano zależność wagi użyteczności od objawów BPH; istotność statystyczna została wykazana tylko w przypadku TTO
[96]	Prospektywne badanie kliniczne oceniające efekty farmakoterapii BPH; kwestionariusz EQ-5D	Wykazano poprawę EQ-5D po zastosowanym leczeniu, ale bez istotności statystycznej; wykazano niską czułość EQ-5D przy ocenie objawów BPH
[97]	Badanie 164 pacjentów po leczeniu zabiegowym BPH	Wykazano brak różnic w indeksie EQ-5D w okresie 6 i 24 miesięcy od zabiegu przeprowadzanego różnymi metodami i różną farmakoterapią (u części pacjentów ponownie wznowiono farmakoterapię).

* źródło pierwotne nie zostało włączone do przeglądu, gdyż włączono źródło wtórne raportujące wyniki o większej przydatności w niniejszej analizie, tj. w formie do bezpośredniego wykorzystania w modelu niniejszej analizy (źródło pierwotne dostarcza jedynie informacji na temat zależnej od stopnia nasilenia objawów [łagodna, umiarkowana, poważna choroba] wagi użyteczności).

Przedstawione powyżej informacje świadczą, że objawy z dolnych dróg moczowych w przebiegu BPH istotnie wpływają na wagi użyteczności chorych. Kilka badań wskazuje na możliwość konwersji stopnia nasilenia objawów BPH na wagi użyteczności. Niemniej jednak tylko dwa doniesienia umożliwiają przeprowadzenie tego przekształcenia na podstawie zagregowanych wyników IPSS [66], [88].

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby nie aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology*

Assessment programme (<http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta>), ISPOR Scientific Presentation Database (http://www.ispor.org/research_study_digest/research_index.asp), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [44], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics*, *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com/), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), bazę raportów HTA przy DIMDI (www.dimdi.de), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono pełnotekstowe publikacje dotyczące oceny ekonomicznej stosowania dutasterydu w leczeniu pacjentów z BPH (por. rozdział 2.4.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania wnioskowanej technologii w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z alfa blokerem łagodnego rozrostu gruczołu krokowego,
- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych.

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z istotnie innej populacji od wnioskowanej,
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (np. analizy ekonomiczne dla produktu złożonego z dutasterydu i tamsulozyny, będącego przedmiotem innego wniosku

refundacyjnego [73], ale tylko jeżeli nie zawierają monoterapii dutasterydem lub terapii skojarzonej dutasterydu z alfa blokerem),

- abstrakty konferencyjne, oceny technologii medycznych (streszczenia z raportów analizy ekonomicznej) – niewystarczające informacje do oceny metodologii analiz,
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [57] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Tabela 17. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE [57].

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda)	Nr	PubMed	Nr	EMBASE.COM
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19

Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

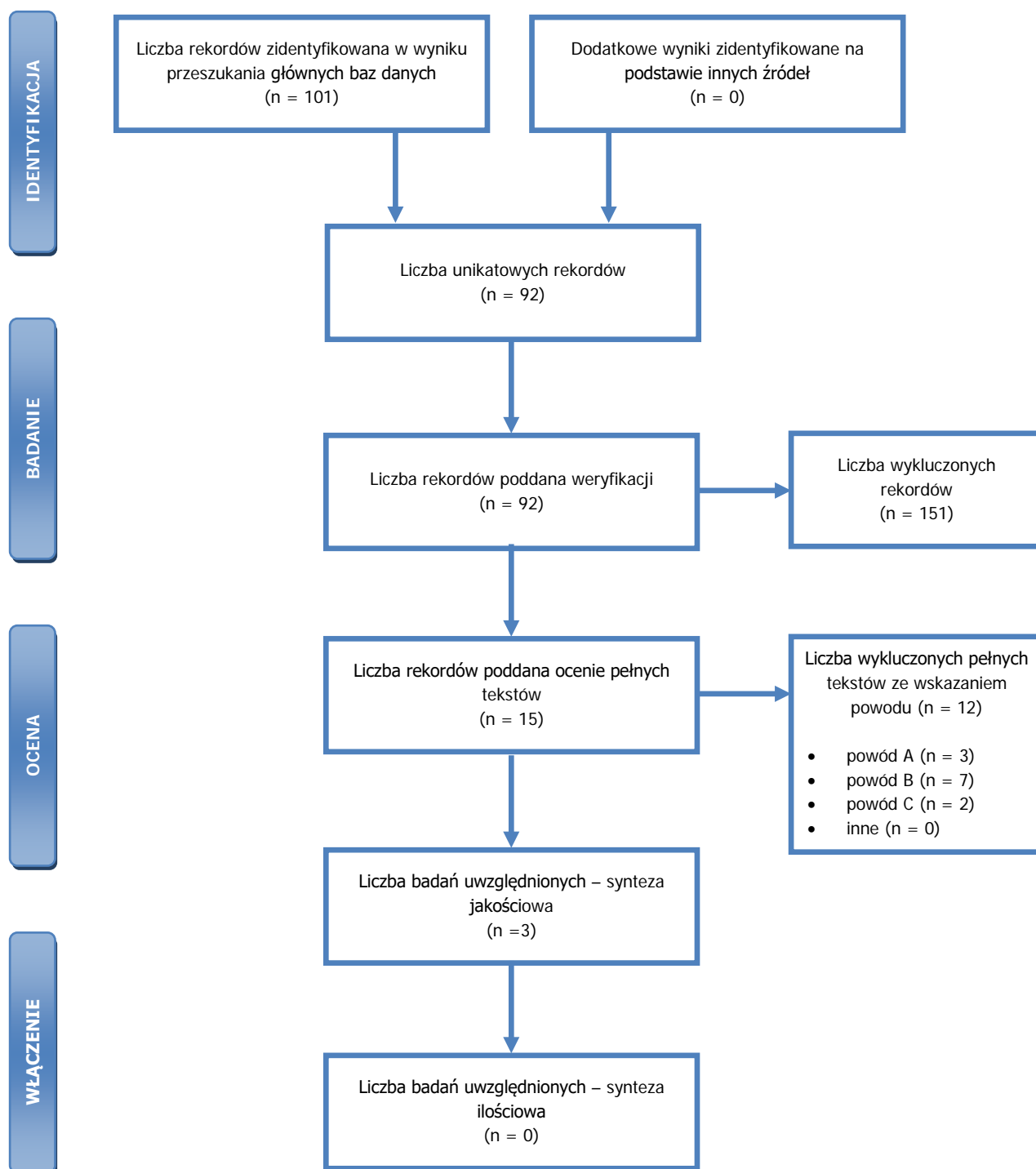
Tabela 18. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 02.11.2017).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>dutasteride OR adadut OR advodart OR avolve OR duagen</i>	15	819	2 506
#2	Populacja CRD: (MeSH DESCRIPTOR Prostatic Hyperplasia EXPLODE ALL TREES) OR ((prostatic OR prostate) AND (hyperplasia OR hypertrophy OR hypertrophia OR adenomas OR adenoma OR enlargement)) OR adenofibromyomatosis PubMed: "Prostatic Hyperplasia"[Mesh] OR ((prostatic OR prostate) AND (hyperplasia OR hypertrophy OR hypertrophia OR adenomas OR adenoma OR enlargement)) OR adenofibromyomatosis EMBASE: 'prostate hypertrophy'/exp OR ((prostatic OR prostate) AND (hyperplasia OR hypertrophy OR hypertrophia OR adenomas OR adenoma OR enlargement)) OR adenofibromyomatosis	261	28 510	42 214
#3	Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR (expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR ((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	694 627	950 805

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p><i>((("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp]) NOT (((((energy cost[tlab] OR oxygen cost[tlab])) OR metabolc cost[tlab]) OR ((energy expenditure[tlab] OR oxygen expenditure[tlab])))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i></p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolc NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>			
#4	<p>Podsumowanie CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/ilm NOT [medline]/ilm</p>	8	32	61
Suma rekordów		101		
Liczba unikatowych rekordów:		92		
Dodatkowe źródła informacji*:		0		
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		92		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		92		
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		15		
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych	sumarycznie:	12		
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):	3		

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
tekstów:	<ul style="list-style-type: none"> z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B): 		7	
	<ul style="list-style-type: none"> z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C): 		2	
	<ul style="list-style-type: none"> inne: 		0	
Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:			3 [98]-[100]	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 6. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 92 unikatowe rekordy. Do oceny pełnych tekstów zakwalifikowano 15 rekordów, z których 9 zostało wykluczonych, przede jako opracowanie wtórne niewnoszące dodatkowych informacji i/lub brak odpowiednich punktów końcowych analizy. Na uwagę zasługuje, że większość analiz ekonomicznych dla produktu złożonego dutasterydu i alfa blokera została odrzucona na etapie oceny streszczeń zawierających opis porównywanych interwencji. Co więcej do przeglądu nie włączono badań oceniających efektywność kosztową dutasterydu w zapobieganiu wystąpienia raka gruczołu krokowego wśród pacjentów wysokiego ryzyka zachorowania na ten nowotwór. Wskazanie to może być dodatkowym efektem stosowania wnioskowanej technologii wśród części pacjentów z analizowanej populacji, pomimo iż BPH nie jest uważane za czynnik prognostyczny wystąpienia raka gruczołu krokowego, niemniej jednak dotyczy inaczej zdefiniowanej populacji pacjentów.

Podstawowe wyniki i metody zidentyfikowanych 3 analiz ekonomicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego i wyniki walidacji konwergencji.

Badanie	Metody	Wyniki badania	Niniejszy model
[98]	Wskazanie / populacja: leczenie BPH Interwencje: dutasteryd, finasteryd Warunki: Czarnogóra Perspektywa: płatnik publiczny Waluta: EUR Skuteczność: uwzględniono różnice w wagach użyteczności (stany IPSS: łagodne, umiarkowane i ciężkie nasilenie objawów + redukcja wagi użyteczności dla AUR i leczenia zabiegowego), prawdopodobieństwa AUR i leczenia zabiegowego, koszty stanów Modelowanie: model Markowa z rocznym cyklem Horyzont czasowy: 20 lat Stopy dyskontowe: 3%	Stosowanie dutasterydu droższe (o około 400 EUR) ale bardziej skuteczne (dodatkowe QALY = 0,78) i związane z ICER = 1246 EUR/QALYG (około 5,3 tys. PLN)	<u>Ustawienia:</u> horyzont czasowy = 20 lat; 100% adherencja; utrata QALY związana z AUR i leczeniem zabiegowym wynosząca odpowiednio 0,52 i 0,022 (stan „Mild” – stan dla zdarzeń); częstotliwość AUR i leczenia zabiegowego na podstawie Issa 2007 [64] (źródło wykorzystane w [98]); 3% stopa dyskontowa; 0% politerapii <u>Wyniki:</u> różnica w QALY = 0,7874 Wyniki kosztowe nie mogą być poddane walidacji (brak kosztów jednostkowych w [98])
[99]	Wskazanie / populacja: leczenie BPH Interwencje: produkt złożony, monoterapia dutasterydem, monoterapia tamsulozyną, obserwacja Warunki: Norwegia Perspektywa: płatnik za świadczenie medyczne Waluta: EUR Skuteczność: różnice na podstawie wyników badania dla produktu złożonego (CombAT) Modelowanie: tak Horyzont czasowy: 4 lata, trwanie	Monoterapia dutasterydem najdroższa i związana z większą liczbę QALY od większości komparatorów za wyjątkiem produktu złożonego	Brak możliwości (inne porównania)

Badanie	Metody	Wyniki badania	Niniejszy model
	życia Stopy dyskontowe: 3,5%		
[100]	Wskazanie / populacja: leczenie BPH Interwencje: dutasteryd, finasteryd, tamsulozyna, leczenie zabiegowe Warunki: Norwegia Perspektywa: płatnik za świadczenia medyczne Waluta: NOK Skuteczność: tak (wpływ na AUR i leczenie zabiegowe) Modelowanie: Horyzont czasowy: 4 lata, 15,5 lat Stopy dyskontowe: 5%	Ocena samych konsekwencji kosztowych leczenia bez przedstawienia wyników zdrowotnych pod postacią QALY; Dutasteryd tańszy od finasterydu	Brak możliwości; odmienne stany generujące koszt; istotny wpływ na wyniki różnica w koszcie jednostkowym (w badaniu [100] uwzględniono niższy koszt jednostkowy dutasterydu od finasterydu: 0,9 vs. 1,2 EUR)

12.3. METODY PRZEPROWADZENIA I WYNIKI BADANIA ANKIETOWEGO

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii i zużycia zasobów medycznych wśród polskich chorych na BPH, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. OTM Sp. komandytowa badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 2 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu leczenia pacjentów z BPH) oraz własnych kontaktów z klinicystami (eksperti mający doświadczenie w wypełnianiu kwestionariuszy dotyczących aspektów z zakresu epidemiologii i ekonomiki zdrowia).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu. Szczegółowe informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Eksperti, od których uzyskano wypełnione kwestionariusze.

Ekspert	Informacje na temat eksperta
1.	[REDACTED]
█	[REDACTED]

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej.

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu.

Odpowiedzi ekspertów, ich opracowanie z syntezą oraz podsumowanie badania zamieszczono w części zasadniczej niniejszego raportu oraz w arkuszu „Badanie ankietowe” modelu dołączonego do opracowania.

Tabela 21. Kwestionariusz przesłany uczestnikom badania.

Informacje wstępne

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o Państwa wiedzę dotyczącą praktyki klinicznej leczenia **łagodnego rozrostu gruczołu krokowego** (ang. *Benign Prostatic Hyperplasia, BPH*).

Miejsce na Państwa odpowiedzi zaznaczone są niebieską ramką z białym wypełnieniem.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i afiliacji (w tym adres miejsca pracy):

Część 1. Informacje dotyczące wielkości populacji chorych i schematów dawkowania

Aktualne dane epidemiologiczne ze świata wskazują, że w Polsce może żyć około 2,1 miliona chorych na BPH.

Pytanie 1. Jaki odsetek w/w populacji chorych w Pani/Pana opinii jest zdiagnozowany i poddawany opiece medycznej w warunkach praktyki klinicznej w Polsce?

Odpowiedź:

Pytanie 2. Jaki odsetek populacji zdiagnozowanych chorych doznaje umiarkowanych lub ciężkich objawów?
Za 100% proszę przyjąć wszystkich zdiagnozowanych chorych na BPH objętych opieką medyczną aktualnie w Pani/Pana ośrodku.

Odpowiedź:

W leczeniu BPH stosowane są m.in. inhibitory 5 α -reduktazy (ang. *5 α -Reductase inhibitor, 5-ARI*).

Pytanie 3. Jaki odsetek populacji zdiagnozowanych chorych doznających umiarkowanych lub ciężkich objawów BPH jest leczony inhibitorami 5 α -reduktazy?

Odpowiedź:

Pytanie 4. Jaki odsetek chorych leczonych jest z wykorzystaniem wskazanych poniżej substancji czynnych?
Za 100% proszę przyjąć wszystkich chorych na BPH stosujących 5-ARI aktualnie w Pani/Pana ośrodku (lub w Polsce, jeżeli dysponuje Pani/Pan takimi informacjami).
Odpowiedzi powinny sumować się do 100%.

	Finasteryd	Dutasteryd	Inny 5-ARI – Jaki?
Odpowiedź:			

Pytanie 5. Do jakiego poziomu wzrosłoby wykorzystanie dutasterydu w przypadku jego refundacji?
W chwili obecnej koszt dutasterydu dla pacjenta na rynku prywatnym wynosi co najmniej 45 zł/miesiąc.
Za 100% proszę przyjąć wszystkich chorych na BPH stosujących 5-ARI aktualnie w Pani/Pana ośrodku (lub w Polsce, jeżeli dysponuje Pani/Pan takimi informacjami).
Taki sam koszt refundowanego dutasterydu i finasterydu dla pacjenta (refundowany dutasteryd tańszy od nier refundowanego o około 40 zł) **Koszt refundowanego dutasterydu dla pacjenta wyższy o 30 zł/miesiąc od kosztu finasterydu i niższy o 10 zł od nier refundowanego dutasterydu**

Odpowiedź:		
------------	--	--

Pytanie 6. Średnio w jakiej dawce dobowej podane są 5-ARI?

	Finasteryd	Dutasteryd	Inny 5-ARI (jeżeli wskazano w pytaniu 4.)
Odpowiedź:			

Pytanie 7. Jaki odsetek chorych na BPH stosujących 5-ARI przyjmuje również leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne (u pozostałych – monoterapia 5-ARI)?
Za 100% proszę przyjąć wszystkich chorych na BPH stosujących 5-ARI aktualnie w Pani/Pana ośrodku (lub w Polsce, jeżeli dysponuje Pani/Pan takimi informacjami).

Odpowiedź:	
------------	--

Pytanie 8. Jaki odsetek poszczególnych blokerów receptorów alfa-adrenergicznych stosowany jest łącznie z 5-ARI w leczeniu BPH?
Za 100% proszę przyjąć wszystkich chorych na BPH stosujących 5-ARI i leki blokujące receptory alfa-adrenergiczne aktualnie w Pani/Pana ośrodku (lub w Polsce, jeżeli dysponuje Pani/Pan takimi informacjami).
Odpowiedzi powinny sumować się do 100%.

	Alfuzosyna	Doksazosyna	Tamsulozyna	Terazosyna
Odpowiedź:				

Pytanie 9. W jakiej średnio dawce dobowej podane są blokery receptorów alfa-adrenergicznych w skojarzeniu z 5-ARI?

	Alfuzosyna	Doksazosyna	Tamsulozyna	Terazosyna

<i>Odpowiedź:</i>			
<i>Pytanie 10.</i>	Średnio przez ile lat stosowane są 5-ARI wśród chorych na BPH? <i>Proszę o podanie średniej liczby lat stosowania 5-ARI u standardowego chorego na BPH. W przypadku zaobserwowania różnic pomiędzy 5-ARI proszę o podanie różnej długości dla każdego leku.</i>		
<i>Odpowiedź:</i>			
<i>Pytanie 11.</i>	Czy w Pani/Pana opinii pomiędzy poszczególnymi 5-ARI są różnice w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa terapii?		
<i>Odpowiedź:</i>			
<i>Pytanie 12.</i>	Jaki jest średni wiek i odsetek pacjentów w wieku 75 lat i więcej wśród wszystkich pacjentów stosujących 5-ARI? <i>Proszę o podanie odpowiedzi wśród wszystkich chorych na BPH stosujących 5-ARI aktualnie w Pani/Pana ośrodku (lub w Polsce, jeżeli dysponuje Pani/Pan takimi informacjami).</i>		
<i>Odpowiedź:</i>	Średni wiek, w latach	Odsetek w wieku 75 lat i starszych	

Część 2. Informacje dotyczące składowych kosztu opieki nad pacjentem z analizowanej populacji

Poza analogami dopaminy, pacjent z analizowanej populacji (z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami BPH, u którego wskazane jest stosowanie 5-ARI) może stosować różne dodatkowe preparaty, przyjmować leki lub suplementy diety; możliwe jest przeprowadzanie u niego różnych zabiegów, dodatkowych badań diagnostycznych, odbywanie wizyt ambulatoryjnych lub jego pobytu w szpitalu.

Wszystkie w/w aspekty mogą generować dodatkowy koszt dla NFZ i/lub samego pacjenta lub jego opiekuna.

Proszę o przedstawienie składowych w/w kosztu (np. jak często pacjent odbywa wizyty w poradni AOS, jak często jest hospitalizowany i jakie stosuje leki poza 5-ARI i blokerami receptorów alfa-adrenergicznych).

Proszę o przedstawienie przekrojowych informacji pozwalających określić przybliżony roczny koszt opieki nad pacjentem z analizowanej populacji, tj.:

- w przypadku leków w postaci tabletek/roztworów do wstrzykiwań: nazwy handlowej lub nazwy substancji czynnej, średniej długości stosowania leku w roku przy uwzględnieniu ewentualnych powtórnych terapii, dawki leku (lub liczby opakowań zużywanych w trakcie roku) i odsetka pacjentów stosujących dany lek;
- w przypadku świadczeń szpitalnych i ambulatoryjnych (pobyty w szpitalu, wizyty ambulatoryjne, badania laboratoryjne): liczby świadczeń w roku, odsetka pacjentów, u których te świadczenia są rozliczane oraz kodu świadczenia lub w przypadku braku możliwości podania kodu opisu procedury leczenia umożliwiającej przypisanie odpowiedniego świadczenia;
- w przypadku preparatów w postaci maści/kremów lub roztworów doustnych proszę o podanie nazwy handlowej lub międzynarodowej (substancja czynna), liczby opakowań preparatu zużywanych w trakcie roku i odsetka pacjentów stosujących dany preparat;
- w przypadku zabiegów nier refundowanych przez NFZ: nazwa i krótki opis zabiegu, liczba zabiegów w ciągu roku i odsetka pacjentów, u których dane zabiegi są przeprowadzane.

Pytanie 13.

Jakie są składowe dodatkowego rocznego kosztu opieki nad pacjentem z BPH leczonym 5-ARI i u którego **nie występuje ostre zatrzymanie moczu i konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego gruczołu krokowego?**

Odpowiedź:

<u>Nazwa/kod/opis</u>	<u>Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania w ROKU</u>	<u>Odsetek pacjentów</u>

Wśród pacjentów z BPH może wystąpić **ostre zatrzymanie moczu** (ang. *Acute Urine Retention*, **AUR**). Proszę o podanie składowych kosztu obejmującego leczenie AUR wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Pytanie 14.

Jakie są składowe dodatkowego kosztu opieki nad pacjentem z BPH leczonym 5-ARI i u którego **występuje ostre zatrzymanie moczu?**
Proszę o pominięcie składowych kosztu standardowo generowanego przez chorych, niezależnie od wystąpienia AUR (tylko dotyczące samego epizodu AUR i dodatkowej opieki po nim).

Odpowiedź:

<u>Nazwa/kod/opis</u>	<u>Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania (na zdarzenie AUR)</u>	<u>Odsetek pacjentów</u>

Wśród pacjentów z BPH może wystąpić konieczność przeprowadzenia zabiegu resekcji gruczołu krokowego („leczenia operacyjnego”). Proszę o podanie składowych kosztu obejmującego takie postępowanie wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Pytanie 15.

Jakie są składowe dodatkowego kosztu opieki nad pacjentem z BPH **leczonym 5-ARI** i u którego **występuje konieczność leczenia operacyjnego?**

Proszę o pominięcie składowych kosztu standardowo generowanego przez chorych, niezależnie od przeprowadzenia zabiegu (tylko dotyczące samego zabiegu i dodatkowej opieki po nim).

Odpowiedź:

<u>Nazwa/kod/opis</u>	<u>Liczba świadczeń/zabiegów/opakowań lub opis dawkowania (na zabieg)</u>	<u>Odsetek pacjentów</u>

Dziękujemy za wypełnienie ankiety!



Nr	QALY			Koszt całkowity, Adadut®		Koszt całkowity, finasteryd		Różnica w koszcie całkowitym		ICER (PLN/QALYG)		Ceny progowe, NFZ		Ceny progowe, p. wspólna	
	Adadut®	Finasteryd	Różnica	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna	NFZ	wspólna	30 caps.	90 caps.	30 caps.	90 caps.
DSA 47															

12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 23. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	lis 2017
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Aktualne Obwieszczenie Ministra Zdrowia (od 1 mar 2018)
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników, itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje lis 2017
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	• analizę podstawową?	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	• analizę wrażliwości?	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	• przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii?	TAK	Tabele 12.-13.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	• zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii?	TAK	Tabele 12.-13.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabele 12.-13.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabele 12.-13.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy? 	TAK	Tabele 12.-13.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – tabela 11.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – tabela 11.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? 	TAK	Tabele 12-13.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, 	TAK	Tabele 12.-13.; Por. rozdziały 2.5. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3?			
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	Nie dotyczy	Por. rozdział 3.6.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?	TAK	Rozdział 3.4.	-
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera 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? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem	TAK	Rozdział 3.8.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?			
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5? 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
	<ul style="list-style-type: none"> brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie? 	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
	<ul style="list-style-type: none"> oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy podmiotu 	TAK	Rozdział 3.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?			
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy? 	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabele 17. i 18.	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 15.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)?? 	TAK	Rysunek 6.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w 	TAK	Rysunek 7.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)?			
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.3.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2. i 2.3.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.4.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.5., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we	NIE	Rozdział 4.3.	Brak „minimalnych wymagań”

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?			
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 3.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.5.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.5. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.5.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej)	TAK	Rozdział 2.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?			
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych?	Nie dotyczy	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?			
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. Min. Zdr. 2012, poz. 388) do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiające identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.