

# Ezomeprazol (Helides®)

## Analiza ekonomiczna

Paulina Wysocka, Tomasz Maciejowski, Małgorzata Polkowska, Marcin Nowak



Warszawa  
październik 2014



**Autorzy raportu:**

[REDACTED]

**Wkład pracy:**

[REDACTED]

**Adres do korespondencji:**

[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.  
ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa, Polska

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

[REDACTED]

## Streszczenie

### Cel pracy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna ezomeprazolu (Helides®) stosowanego w zakresie wskazań rejestracyjnych. Ocenę ekonomiczną ezomeprazolu oceniono na tle terapii opcjonalnych refundowanych w Polsce, tj. pantoprazolu, omeprazolu oraz lanzoprazolu.

### Metody

Ze względu na wyższą skuteczność kliniczną ezomeprazolu w porównaniu do pozostałych PPI (omeprazolu, pantoprazolu i lanzoprazolu) we wskazaniu leczenie nadżerek przełyku w przebiegu GERD, a także wyższą skuteczność ezomeprazolu w porównaniu do lanzoprazolu w zapobieganiu nawrotom nadżerek przełyku w przebiegu GERD, dla obu tych wskazań przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Dla pozostałych zarejestrowanych wskazań oraz dla porównania ezomeprazolu z pantoprazolem i omeprazolem w zapobieganiu nawrotom nadżerek przełyku w przebiegu GERD, ze względu na brak zidentyfikowanych różnic w skuteczności klinicznej, przygotowano analizę minimalizacji kosztów. Analizę użyteczności kosztów w poszczególnych wskazaniach wykonano na podstawie nowych, zbudowanych w tym celu modeli, opartych na danych pochodzących z analizy efektywności klinicznej. W analizie dotyczącej leczenia nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku przyjęto 8-tygodniowy horyzont obserwacji, co jest zgodne z obowiązującymi w przedmiotowym wskazaniu wytycznymi klinicznymi, a także charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu Helides®. W przypadku drugiego wskazania, tj. zapobiegania nawrotom nadżerek w przebiegu GERD, przyjęto dożywotni horyzont obserwacji, co pozwala na pełne odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowanego leczenia. W analizie użyteczności kosztów uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, diagnostyką i monitorowaniem leczenia. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL) oraz wartości kontraktów NFZ w 2014 roku. Na potrzeby analizy rozważono dwa warianty stosowania ezomeprazolu:

- wykorzystanie wyłącznie opakowania ezomeprazolu 28 x 20 mg; w leczeniu nadżerek przyjmowanie leku 2 x 20 mg, natomiast w leczeniu podtrzymującym 1 x 20 mg;
- wykorzystanie ezomeprazolu w opakowaniu 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg; w leczeniu nadżerek przyjmowanie leku 1 x 40 mg, natomiast w leczeniu podtrzymującym 1 x 20 mg.

Przeprowadzono jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Modele przygotowano w postaci arkusza Excel.

Ze względu na zalecane dawkowanie w poszczególnych wskazaniach analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w następujących grupach wskazań:

- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku,
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD,
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H. Pylori*,
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ,
- leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ,
- zespół Zollingera-Ellisona (w dwóch wariantach dawkowania – minimalnym i maksymalnym),

- przedłużone leczenie po terapii dożylnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Dla każdej z analizowanych grup wskazań zdefiniowano oddzielny horyzont analizy wynikający bądź z charakterystyki dawkowania opisanego w ChPL, bądź czasu obserwacji w badaniach klinicznych. Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa oraz ten sam sposób podawania i monitorowania leczenia, w analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Wszystkie analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

## Wyniki

[Redacted content]

[Redacted text block]

**Wnioski**

[Redacted text block]

## Spis treści

Streszczenie .....	4
Spis treści .....	7
Skróty i akronimy .....	12
<b>Część I: Helides® w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku .....</b>	<b>13</b>
<b>1 Wstęp .....</b>	<b>13</b>
1.1 Cel analizy .....	13
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	14
<b>2 Metodyka .....</b>	<b>26</b>
2.1 Populacja .....	26
2.2 Komparatory .....	26
2.3 Perspektywa analizy .....	26
2.4 Opis modelu .....	26
2.4.1 Struktura modelu .....	27
2.4.2 Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia .....	28
2.4.2.1 Wyleczenie nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii .....	28
2.4.2.2 Wyleczenie nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii (wyłącznie w grupie pacjentów po niepowodzeniu 4-tygodniowej terapii) .....	28
2.4.3 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia .....	29
2.5 Dane kosztowe .....	30
2.5.1 Koszt substancji czynnych .....	30
2.5.1.1 Ezomeprazol .....	30
2.5.1.2 Pantoprazol .....	31
2.5.1.3 Omeprazol .....	32
2.5.1.4 Lanzoprazol .....	32
2.5.2 Diagnostyka .....	32
2.5.3 Koszty wizyt lekarskich .....	33
2.6 Horyzont analizy .....	34
2.7 Dyskontowanie .....	34

---

2.8	Analiza wrażliwości .....	34
2.9	Analiza progowa.....	36
2.10	Walidacja modelu .....	36
<b>3</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>37</b>
3.1	Ezomeprazol vs pantoprazol .....	37
3.1.1	Analiza podstawowa.....	37
3.1.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	37
3.1.3	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	41
3.2	Ezomeprazol vs omeprazol .....	44
3.2.1	Analiza podstawowa.....	44
3.2.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	44
3.2.3	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości .....	48
3.3	Ezomeprazol vs lanzoprazol.....	51
3.3.1	Analiza podstawowa.....	51
3.3.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	51
3.3.3	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	55
<b>4</b>	<b>Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia.....</b>	<b>58</b>
<b>Część II: Helides® w długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku .....</b>		<b>61</b>
<b>5</b>	<b>Wstęp .....</b>	<b>61</b>
5.1	Cel analizy .....	61
5.2	Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	62
<b>6</b>	<b>Metodyka.....</b>	<b>66</b>
6.1	Populacja.....	66
6.2	Komparatory.....	66
6.3	Perspektywa analizy.....	66
6.4	Opis modelu .....	66
6.4.1	Struktura modelu.....	67
6.4.2	Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia.....	69
6.4.2.1	Utrzymanie remisji .....	69

---



---

6.4.2.2	Nawrót.....	69
6.4.2.2.1	Wyleczenie nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii.....	70
6.4.2.2.2	Wyleczenie nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii (wyłącznie w grupie pacjentów po niepowodzeniu 4-tygodniowej terapii) .....	70
6.4.2.2.3	Przerwanie leczenia.....	70
6.4.2.3	Zgony .....	71
6.4.3	Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia.....	71
6.5	Dane kosztowe .....	72
6.5.1	Koszt substancji czynnych.....	72
6.5.2	Diagnostyka.....	72
6.5.3	Koszty wizyt lekarskich.....	73
6.6	Horyzont analizy .....	73
6.7	Dyskontowanie .....	73
6.8	Analiza wrażliwości .....	74
6.9	Analiza progowa.....	76
6.10	Walidacja modelu .....	76
<b>7</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>77</b>
7.1	Ezomeprazol vs lanzoprazol.....	77
7.1.1	Analiza podstawowa.....	77
7.1.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	77
7.1.3	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	81
<b>8</b>	<b>Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia.....</b>	<b>84</b>
<b>Część III: Helides® - analiza minimalizacji kosztów .....</b>		<b>86</b>
<b>9</b>	<b>Wstęp .....</b>	<b>86</b>
9.1	Cel analizy .....	86
9.2	Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku .....	87
9.2.1	Zapobieganie nawrotom GERD.....	87
9.2.2	Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku .....	89
9.2.3	Eradykacja zakażenia H. Pylori.....	92
9.2.4	Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	95

---

---

9.2.5	Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA.....	97
<b>10</b>	<b>Metodyka.....</b>	<b>102</b>
10.1	Populacja.....	102
10.2	Komparatory .....	103
10.3	Perspektywa analizy.....	104
10.4	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie ilorazu efektu i kosztu .....	104
10.4.1	Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku .....	105
10.4.2	Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku .....	105
10.4.3	Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori/leczenie choroby wrzodowej związanej z H. Pylori.....	106
10.4.4	Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	106
10.4.5	Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ.....	107
10.4.6	Zespół Zollingera-Ellisona.....	107
10.4.7	Przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych .....	108
10.5	Dane kosztowe.....	108
10.5.1	Ezomeprazol .....	108
10.5.2	Pantoprazol .....	108
10.5.3	Omeprazol.....	109
10.5.4	Lanzoprazol.....	109
10.6	Horyzont analizy.....	110
10.7	Dyskontowanie.....	110
10.8	Analiza wrażliwości .....	111
10.9	Analiza progowa .....	111
10.10	Walidacja modelu .....	111
<b>11</b>	<b>Wyniki .....</b>	<b>112</b>
11.1	Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku .....	112
11.2	Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku.....	114
11.3	Eradykacja zakażenia H. Pylori/leczenie choroby wrzodowej związanej z H. Pylori	116

---

---

11.4	Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	118
11.5	Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ.....	120
11.6	Zespół Zollingera-Ellisona.....	122
11.7	Przedłużone leczenie po terapii dożylnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.....	125
<b>12</b>	<b>Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia.....</b>	<b>127</b>
<b>Aneks 1.</b>	<b>Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ.....</b>	<b>129</b>
<b>Aneks 2.</b>	<b>Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych.....</b>	<b>131</b>
<b>Aneks 3.</b>	<b>Selekcja analiz ekonomicznych – diagram QUORUM.....</b>	<b>132</b>
<b>Aneks 4.</b>	<b>Przegląd analiz ekonomicznych – prace włączone.....</b>	<b>133</b>
<b>Aneks 5.</b>	<b>Przegląd analiz ekonomicznych - prace wyłączone.....</b>	<b>134</b>
<b>Aneks 6.</b>	<b>Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym.....</b>	<b>135</b>
<b>Aneks 7.</b>	<b>Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.....</b>	<b>137</b>
<b>Aneks 8.</b>	<b>Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....</b>	<b>138</b>
<b>Aneks 9.</b>	<b>Selekcja badań dotyczących użyteczności – diagram QUORUM.....</b>	<b>141</b>
<b>Aneks 10.</b>	<b>Przegląd użyteczności – prace włączone.....</b>	<b>142</b>
<b>Aneks 11.</b>	<b>Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....</b>	<b>144</b>
<b>Aneks 12.</b>	<b>Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym</b>	<b>146</b>
<b>Aneks 13.</b>	<b>Tablice trwania życia.....</b>	<b>148</b>
<b>Aneks 14.</b>	<b>Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych.....</b>	<b>150</b>
<b>Spis tabel.....</b>		<b>152</b>
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>157</b>
<b>Piśmiennictwo.....</b>		<b>159</b>

## Skróty i akronimy

ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
COX-1	cyklooksygenaza-1; cyklooksygenaza konstytutywna
COX-2	cyklooksygenaza-2; cyklooksygenaza indukowana
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (ang. <i>defined daily dose</i> )
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EQ-5D	Kwestionariusz oceny stanu zdrowia EQ-5D
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Health Related Quality of Life</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNTB	Liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to benefit</i> )
NNTH	Liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
OW NFZ	Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPI	inhibitory pompy protonowej (ang. <i>proton pump inhibitors</i> )
QALY	Zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i> )
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RSS	Schematu podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i> )
RTG	Rentgenografia
WMD	Średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )
WTP	Skłonność do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i> )
ZZE	zespół Zollingera-Ellisona

## Część I: Helides® w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

### 1 Wstęp

#### 1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej ezomeprazolu (Helides®) w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku. Efektywność kosztową ezomeprazolu porównywano z użytecznością kosztową terapii opcjonalnych refundowanych w Polsce, tj. pantoprazolu, omeprazolu oraz lanzoprazolu.

Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO\* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> roku życia) z potwierdzoną endoskopowo nadżerkową postacią refluksowego zapalenia przełyku (GERD)</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I):	<ul style="list-style-type: none"> <li>ezomeprazol</li> </ul>
Komparator (C):	<ul style="list-style-type: none"> <li>pantoprazol</li> <li>omeprazol</li> <li>lanzoprazol</li> </ul>
Wyniki (O):	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego</li> <li>konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li> <li>użyteczność kosztów: ICUR (PLN za QALY)</li> </ul>

\* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

## 1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (ezomeprazol) oraz 3 technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku (omeprazol, lanzoprazol oraz pantoprazol).<sup>2</sup>

Skuteczność ezomeprazolu i pantoprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo;
- opanowanie zgagi;
- odsetek dni wolnych od zgagi.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	ezomeprazol			pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		1	2	3	1	2	3			
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										

Badanie	Nasilenie zgagi	esomeprazol		pantoprazol		OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Horyzont czasu	esomeprazol		pantoprazol	

Bezpieczeństwo ezomeprazolu i pantoprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Ezomeprazol			Pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Skuteczność ezomeprazolu i omeprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo;
- opanowanie zgagi;
- odsetek dni i nocy wolnych od zgagi;
- liczba dni do pierwszego opanowania zgagi;
- liczba dni do trwałego opanowania zgagi.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.



Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	esomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			

Badanie	Nasilenie zgagi	esomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			

Badanie	Horyzont czasu	esomeprazol		omeprazol	
		I	II	I	II


Badanie	Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	ezomeprazol		omeprazol	

Badanie	Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	ezomeprazol		omeprazol	

**Bezpieczeństwo ezomeprazolu i omeprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku** porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Ezomeprazol			Omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p

--	--	--	--

Badanie	Ezomeprazol			Omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			



Badanie	Ezomeprazol			Omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skuteczność ezomeprazolu i lanzoprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo;
- opanowanie zgagi;
- ustąpienie objawów;
- odsetek dni i nocy wolnych od zgagi;
- liczba dni do pierwszego opanowania zgagi;
- liczba dni do trwałego opanowania zgagi.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	ezomeprazol			lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		n	N	%	n	N	%			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]





Badanie	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		

Badanie	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		

Badanie	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		

Badanie	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
	n	N	%	n	N	%		

Badanie	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTH (95% CI)
	n	N	%	n	N	%			





## **2 Metodyka**

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące struktury modelu, zakres uwzględnionych informacji, źródła parametrów oraz przyjęte wartości parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów (w analizie podstawowej i analizie wrażliwości).

### **2.1 Populacja**

Populację docelową stanowią pacjenci z potwierdzoną endoskopowo nadżerkową postacią refluksowego zapalenia przełyku (GERD). Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta.

Przyjęto założenie, że średnia wieku populacji wynosiła 50 lat, co odpowiada średniej wieku w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej.<sup>2</sup>

### **2.2 Komparatory**

Analiza objęła porównanie ezomeprazolu z wszystkimi PPI refundowanymi w Polsce w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku, tj. omeprazolem, lanzoprazolem oraz pantoprazolem.

### **2.3 Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

### **2.4 Opis modelu**

W analizie ekonomicznej ezomeprazolu w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku zastosowano metodę drzewa decyzyjnego. W zakresie skuteczności model oparto na wynikach analizy klinicznej.<sup>2</sup>

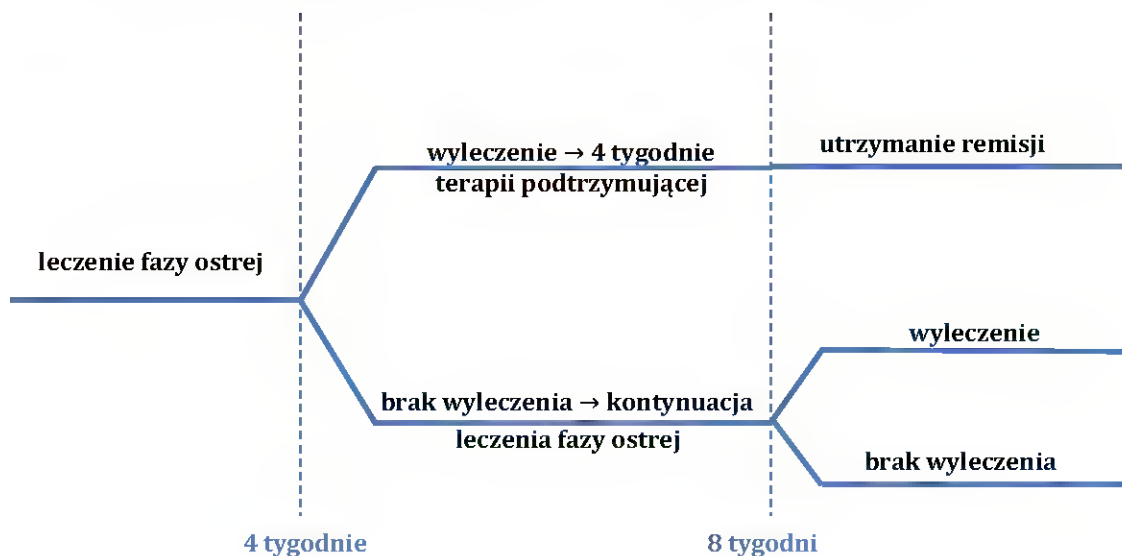
W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

### 2.4.1 Struktura modelu

Do modelu włączani są pacjenci z potwierdzoną endoskopowo nadżerkową postacią refluksowego zapalenia przełyku. W modelu zaimplementowano schemat leczenia rekomendowany w obowiązujących w przedmiotowym wskazaniu wytycznych klinicznych.<sup>2</sup> Przez pierwsze 4 tygodnie leczenia pacjent otrzymuje standardową dawkę wybranego PPI (tj. 20 mg omeprazolu, 30 mg lanzoprazolu, 40 mg pantoprazolu lub ezomeprazolu), po czym przeprowadzane jest kontrolne badanie endoskopowe. Pacjenci z odpowiedzią kliniczną przechodzą na leczenie podtrzymujące, w ramach którego przyjmują ten sam PPI w dawce zredukowanej do połowy. Dodatkowo założono, iż do końca trwania modelu pozostaną oni w remisji. Pacjenci, u których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, kontynuują terapię przez kolejne 4 tygodnie, po czym po raz kolejny poddawani są kontrolnemu badaniu endoskopowemu w celu oceny efektów leczenia.

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku 1.

Rysunek 1. Struktura modelu oparta na metodzie drzewa decyzyjnego.



## 2.4.2 Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia

### 2.4.2.1 Wyleczenie nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii

Wartość bazowego prawdopodobieństwa wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii wyznaczono na podstawie danych dotyczących ramienia ezomeprazolu we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej, w których oceniano powyższy punkt końcowy (tj. 4 badania vs pantoprazol, 3 badania vs lanzoprazol oraz 2 badania vs omeprazol). Prawdopodobieństwo obliczono poprzez podzielenie liczby pacjentów, u których nie wykryto nadżerek w kontrolnym badaniu endoskopowym przez całkowitą liczebność próby.

Wartość prawdopodobieństwa dla komparatorów oszacowano w modelu przy wykorzystaniu wyznaczonego wcześniej prawdopodobieństwa bazowego oraz miar efektywności klinicznej (OR) uzyskanych w wyniku przeprowadzonego porównania bezpośredniego z ezomeprazolem. Oszacowania dokonywano według następującej formuły:

$$OR_{ExK} = \frac{P_E}{1 - P_E} : \frac{P_K}{1 - P_K} = S_E : \frac{P_K}{1 - P_K} \rightarrow P_K = \frac{S_E}{OR_{ExK} + S_E}$$

Gdzie:  $OR_{ExK}$  – iloraz szans;  $P_E$  – prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w grupie ezomeprazolu (prawdopodobieństwo bazowe);  $P_K$  – prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w grupie komparatora;  $S_E$  – szansa wyleczenia nadżerek w grupie ezomeprazolu.

Uzyskane wartości zamieszczono w tabeli poniżej.


komparator	prawdopodobieństwo bazowe	OR (95% CI)	prawdopodobieństwo w grupie komparatora (95% CI)

### 2.4.2.2 Wyleczenie nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii (wyłącznie w grupie pacjentów po niepowodzeniu 4-tygodniowej terapii)

Wartość bazowego prawdopodobieństwa wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii wyznaczono na podstawie danych dotyczących ramienia ezomeprazolu we wszystkich badaniach włączonych do analizy klinicznej, w których raportowano wyniki zarówno dla 4, jak i 8 tygodnia (tj. 4 badania vs pantoprazol, 3 badania vs lanzoprazol

oraz 2 badania vs omeprazol). Wyniki dla 4 tygodnia leczenia były niezbędne do wyodrębnienia populacji pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej po 4 tygodniach leczenia. Taka konieczność wynikała z faktu, iż w wynikach badań klinicznych z 8 tygodnia uwzględniono również grupę pacjentów, u których wyleczenie zapalenia przełyku stwierdzono już po 4 tygodniach terapii. Prawdopodobieństwo obliczono poprzez podzielenie liczby pacjentów, u których nie wykryto nadżerek w końcowym badaniu endoskopowym przez liczebność pacjentów, którzy wymagali 8-tygodniowej terapii.

Wartość prawdopodobieństwa dla komparatorów oszacowano analogicznie do oszacowań w punkcie 2.4.2.1. Uzyskane wartości zamieszczono w tabeli poniżej.



komparator	prawdopodobieństwo bazowe	OR (95% CI)	prawdopodobieństwo w grupie komparatora (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 2.4.3 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z refluksowym zapaleniem przełyku (GERD) przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych Medline (PubMed) i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 8, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM – w aneksie 9 niniejszej analizy. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 12.

Tabela poniżej przedstawia oszacowania użyteczności, które wykorzystano w modelu. Na potrzeby analizy oszacowano, iż choroba refluksowa przełyku wiąże się z obniżeniem użyteczności o średnio 6,5% w stosunku do użyteczności przypisanej pacjentom w pełnym zdrowiu.<sup>3</sup> Wartość użyteczności w pełnym zdrowiu przyjęto na podstawie norm populacyjnych opublikowanych w badaniu Golicki 2010,<sup>4</sup> które przeprowadzono w 8 ośrodkach medycznych w Polsce przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Z publikacji wybrano wartość przedstawioną dla grupy wiekowej 45-54 lata (zgodnie ze średnim wiekiem pacjentów w modelu).

Tabela 31. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności.

Wiek (lata)	Wartość użyteczności w pełnym zdrowiu	Dekrement spowodowany GERD	Wartość wyjściowa użyteczności – rozpoczęcie leczenia
45-54	0,900	6,5%	0,842

## 2.5 Dane kosztowe

### 2.5.1 Koszt substancji czynnych

#### 2.5.1.1 Ezomeprazol

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie dabigatranu w trybie refundacji leku z odpłatnością 50% w ramach istniejącej grupy limitowej: 2.0, Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie). Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Helides®:

- 20 mg x 28 tabletek,
- 40 mg x 28 tabletek.

Zgodnie z przedstawionym na etapie badań klinicznych schematem leczenia, dawkowanie dabigatranu w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku wynosi 40 mg raz dziennie. W przypadku leczenia podtrzymującego dawka zredukowana jest do 20 mg dziennie. W modelu założono, iż opakowanie zawierające tabletki 20 mg może być stosowane w leczeniu nadżerek oraz w leczeniu podtrzymującym, natomiast opakowanie zawierające tabletki 40 mg będzie stosowane wyłącznie w leczeniu nadżerek. Założenie to wynika z wykluczenia w modelu możliwości dzielenia tabletek w celu dobrania odpowiedniej dawki.

Koszt dobowej dawki ezomeprazolu z perspektywy NFZ oparto na koszcie refundacji preparatu wyznaczającego limit w grupie 2.0, który wg danych MZ (Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 r.) wynosi 50,92 PLN<sup>5</sup> – opakowanie 20 mg x 90 tabletek (Helicid 20®, 90 DDD). Oszacowanie cen i odpłatności przedstawiono w tabeli poniżej.

Wnioskodawca nie zaproponował schematu podziału ryzyka (RSS).



### 2.5.1.3 Omeprazol

Koszt omeprazolu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ<sup>5</sup> w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych sprzedażowych DGL<sup>6</sup> za okres od stycznia do lipca 2014 roku (dane z obwieszczenia MZ ważono udziałem sprzedaży DDD wg danych NFZ). Odpłatność dla wszystkich preparatów omeprazolu wynosi 50% limitu.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt dawki dobowej.

Tabela 34. Koszt dawki dobowej omeprazolu.

Dawka dobową	Koszt dawki dobowej	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
10 mg*	0,1414	0,6943
20 mg	0,2792	0,7554

\* w modelu wykluczono możliwość dzielenia tabletek w celu dobrania odpowiedniej dawki, w związku z czym koszt 10 mg omeprazolu oszacowano jedynie przy uwzględnieniu opakowań zawierających tabletki o wymaganej zawartości substancji czynnej.

### 2.5.1.4 Lanzoprazol

Koszt lanzoprazolu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ<sup>5</sup> w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych sprzedażowych DGL<sup>6</sup> za okres od stycznia do lipca 2014 roku (dane z obwieszczenia MZ ważono udziałem sprzedaży DDD wg danych NFZ). Odpłatność dla wszystkich preparatów lanzoprazolu wynosi 50% limitu.

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt dawki dobowej.

Tabela 35. Koszt dawki dobowej lanzoprazolu.

Dawka dobową	Koszt dawki dobowej	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
15 mg*	0,1414	0,4102
30 mg	0,2829	0,7993

\* w modelu wykluczono możliwość dzielenia tabletek w celu dobrania odpowiedniej dawki, w związku z czym koszt 15 mg lanzoprazolu oszacowano jedynie przy uwzględnieniu opakowań zawierających tabletki o wymaganej zawartości substancji czynnej.

## 2.5.2 Diagnostyka

Diagnostyka nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku obejmuje badanie endoskopowe. Wycenę punktową świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1b – świadczenia kosztochłonne).<sup>7</sup>



Tabela 36. Koszt diagnostyki nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – badanie endoskopowe.

Badanie	Wycena (punkty)	Wycena punktu* (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
endoskopia	12	8,85	106,2

\*1 punkt = 8,85 PLN – (gastroskopia – patrz aneks 1).

Do modelu włączeni są pacjenci z potwierdzoną już endoskopowo nadżerkową postacią refluksowego zapalenia przełyku. Powyższa wycena badania endoskopowego (gastroskopii) wykorzystana będzie zatem jedynie w przypadku monitorowania efektów leczenia.

### 2.5.3 Koszty wizyt lekarskich

W modelu wyszczególniono trzy rodzaje wizyt związanych z monitorowaniem leczenia:

- świadczenia specjalistyczne 1-go rodzaju (W11):
  - wizyta ambulatoryjna po 4 tygodniach leczenia nadżerek w celu wskazania dalszej drogi leczenia zarówno u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną\* (decyzja o przejściu na leczenie podtrzymujące), jak również u pacjentów, którzy wymagają dalszego leczenia (decyzja o kontynuacji leczenia przez kolejne 4 tygodnie);
  - wizyta ambulatoryjna po 8 tygodniach leczenia nadżerek w celu wskazania dalszej drogi leczenia u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną\* (decyzja o przejściu na leczenie podtrzymujące);
- świadczenia specjalistyczne 2-go rodzaju (W12):
  - wizyta ambulatoryjna po 8 tygodniach leczenia nadżerek w celu wskazania dalszej drogi leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej mimo maksymalnego czasu leczenia nadżerek (8 tygodni jest to maksymalny czas przewidziany w ChPL ezomeprazolu oraz pozostałych PPI uwzględnianych w niniejszej analizie);<sup>2</sup>
- wizyty u lekarza POZ:
  - wizyty w celu wskazania dalszej drogi leczenia, u pacjentów, którzy są w trakcie leczenia podtrzymującego (decyzja o kontynuacji leczenia podtrzymującego).

Tabela 37. Koszt wizyt lekarskich

Nazwa świadczenia	Zakres świadczenia	Wycena pkt.*	Koszt (PLN)
W11 – świadczenie specjalistyczne 1-go rodzaju	Wizyta ambulatoryjna	3,5*	31,5

\* Uzyskanie odpowiedzi klinicznej jest równoznaczne z wyleczeniem potwierdzonym endoskopowo.

Nazwa świadczenia	Zakres świadczenia	Wycena pkt.*	Koszt (PLN)
W12 – świadczenie specjalistyczne 2-go rodzaju	RTG przełyku z kontrastem	7*	63

\* 1 pkt. = 9 zł (świadczenia w zakresie gastroenterologii – aneks 1).

Wycenę punktową każdego ze świadczeń przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 5a – świadczenia specjalistyczne).<sup>7</sup> Nie wprowadzono kosztu wizyty u lekarza POZ (podstawowej opieki zdrowotnej), ze względu na rozliczanie opieki poprzez roczną stawkę kapitacyjną, na którą liczba wizyt nie ma bezpośredniego wpływu.

## 2.6 Horyzont analizy

W analizie przyjęto 8-tygodniowy horyzont obserwacji. Wybór ten jest zgodny z obowiązującymi w przedmiotowym wskazaniu wytycznymi klinicznymi, a także charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu Helides®.

## 2.7 Dyskontowanie

Nie było konieczności dyskontowania kosztów ani efektów klinicznych – horyzont analizy poniżej jednego roku.

## 2.8 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami poszczególnych parametrów, wykonano jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- parametry efektywności klinicznej dla komparatorów:
  - prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek po 4 tygodniach terapii oraz prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek po 8 tygodniach terapii wyłącznie w grupie pacjentów po niepowodzeniu 4-tygodniowej terapii:
    - przyjęcie w przypadku obu prawdopodobieństw dolnej granicy przedziału ufności;
    - przyjęcie w przypadku obu prawdopodobieństw górnej granicy przedziału ufności;
- parametry użyteczności:

- dekrement użyteczności spowodowany nadżerkową postacią GERD wyznaczony różnymi metodami oceny użyteczności:<sup>3</sup>
  - przyjęcie minimalnej wartości dekrementu;
  - przyjęcie maksymalnej wartości dekrementu.

Tabela 38. Scenariusze analizy wrażliwości – leczenie nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku.

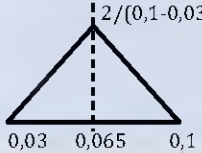
Zmienna testowana	Scenariusz	Komparator	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek dla komparatorów	A (95% CI low)	pantoprazol	4 tyg. → p=0,69 8 tyg. → p=0,55	4 tyg. → p=0,66 8 tyg. → p=0,49	wartości skrajne wskazujące zakres możliwych QALY
		omeprazol	4 tyg. → p=0,67 8 tyg. → p=0,46	4 tyg. → p=0,55 8 tyg. → p=0,40	
		lanzoprazol	4 tyg. → p=0,70 8 tyg. → p=0,50	4 tyg. → p=0,68 8 tyg. → p=0,45	
	B (95% CI high)	pantoprazol	analiza podstawowa taka sama jak w przypadku scenariusza A	4 tyg. → p=0,72 8 tyg. → p=0,61	
		omeprazol		4 tyg. → p=0,77 8 tyg. → p=0,52	
		lanzoprazol		4 tyg. → p=0,72 8 tyg. → p=0,54	
dekrement użyteczności	C	dla wszystkich interwencji	6,5%	3%	
	D			10%	

Ponadto przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 10 000 takich symulacji ukazujących rozkład ICUR.

W modelu dla prawdopodobieństw występujących zdarzeń (np. prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii) dla ezomeprazolu przyjęto rozkład beta, dla OR rozkład log normalny, a dla dekrementu użyteczności rozkład trójkątny. Są to rozkłady typowo stosowane dla wymienionych parametrów.

Tabela 39. Założenia analizy probabilistycznej – leczenie nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku.

Interwencja	Zmienna testowana	Rozkład dystrybucji zmiennej	Parametry rozkładu
ezomeprazol	prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii	beta	alfa → 5292 (liczebność pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną); beta → 1819 (liczebność pacjentów po niepowodzeniu leczenia)

Interwencja	Zmienna testowana	Rozkład dystrybucji zmiennej	Parametry rozkładu
ezomeprazol	prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii	beta	alfa → 959 (liczebność pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną); beta → 860 (liczebność pacjentów po niepowodzeniu leczenia)
pantoprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(OR) = 0,2852$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,3831 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
pantoprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(OR) = -0,1054$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,2271 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
omeprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(OR) = 0,3577$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,9098 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
omeprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(OR) = 0,2624$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,5078 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
lansoprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(OR) = 0,2231$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,3076 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
lansoprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(OR) = 0,1222$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,3159 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
wszystkie	dekrement użyteczności	trójkątny	 Parametry rozkładu obliczone na podstawie wykresu gęstości prawdopodobieństwa

## 2.9 Analiza progowa

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (ezomeprazolu), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 119 577 PLN).<sup>8</sup>

## 2.10 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrzną spójności modelu, podstawiając zerowe wartości dla kluczowych zmiennych analizowanych w modelu.

### 3 Wyniki

#### 3.1 Ezomeprazol vs pantoprazol

##### 3.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted text]

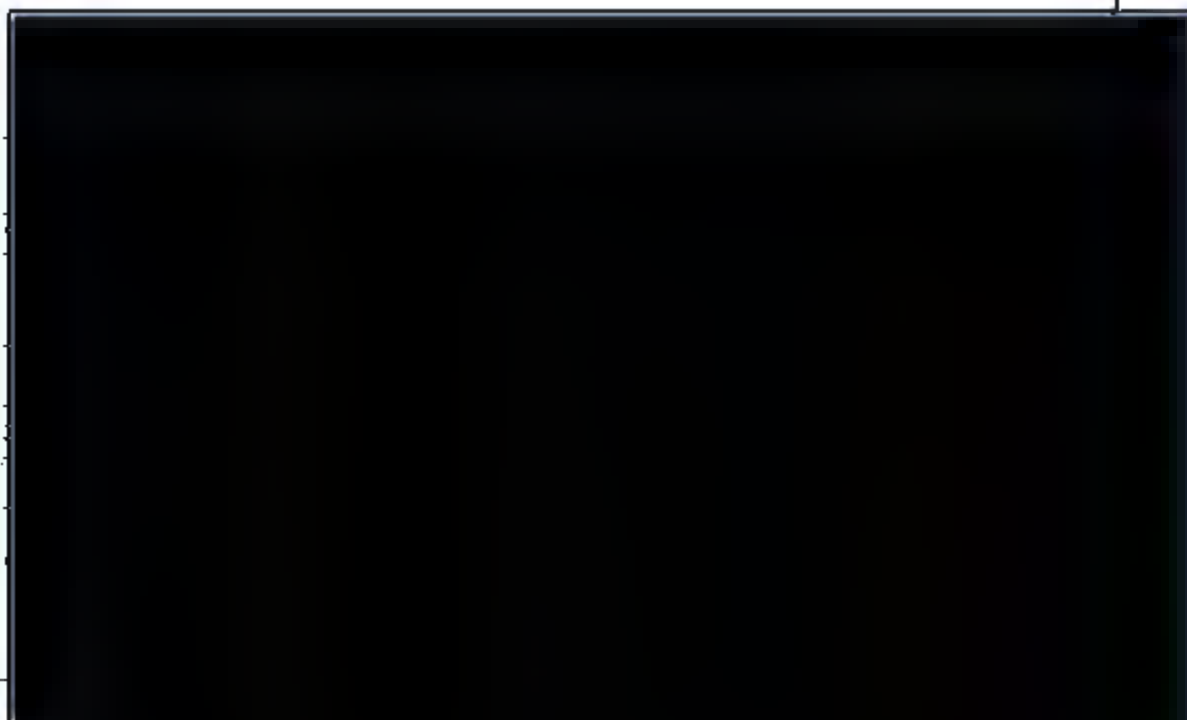
Efekt zdrowotny (QALY)						Koszt (PLN)			ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

##### 3.1.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]



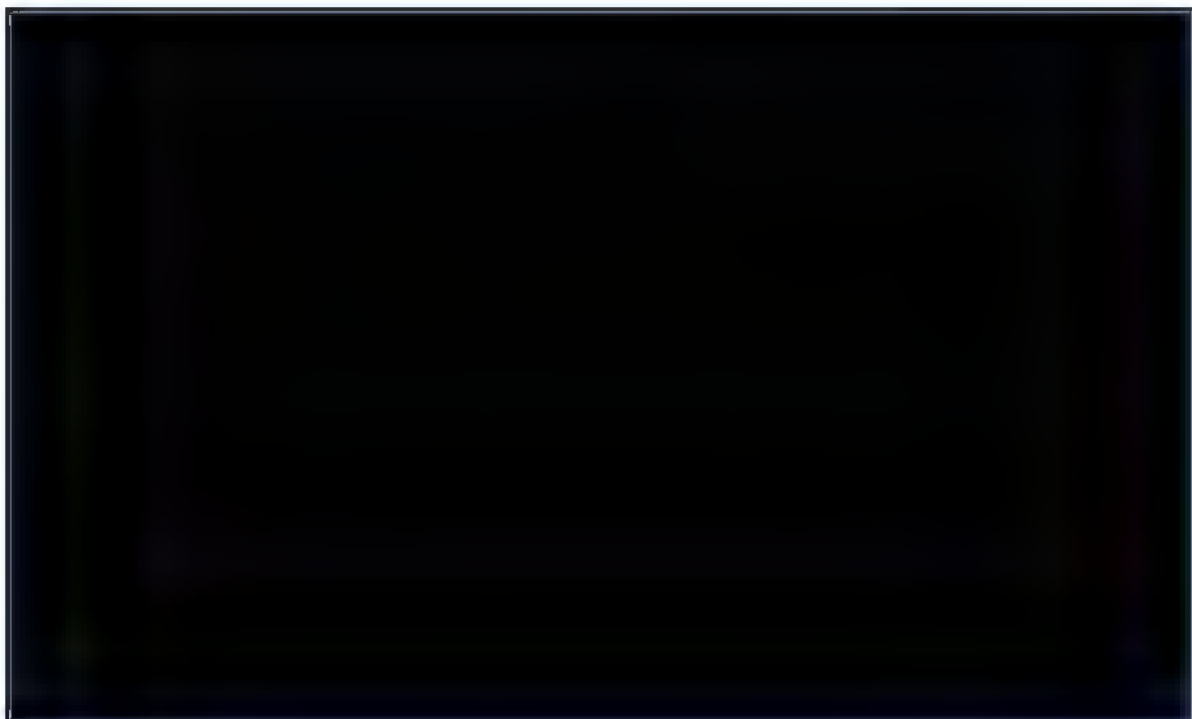
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]



[Redacted table content]

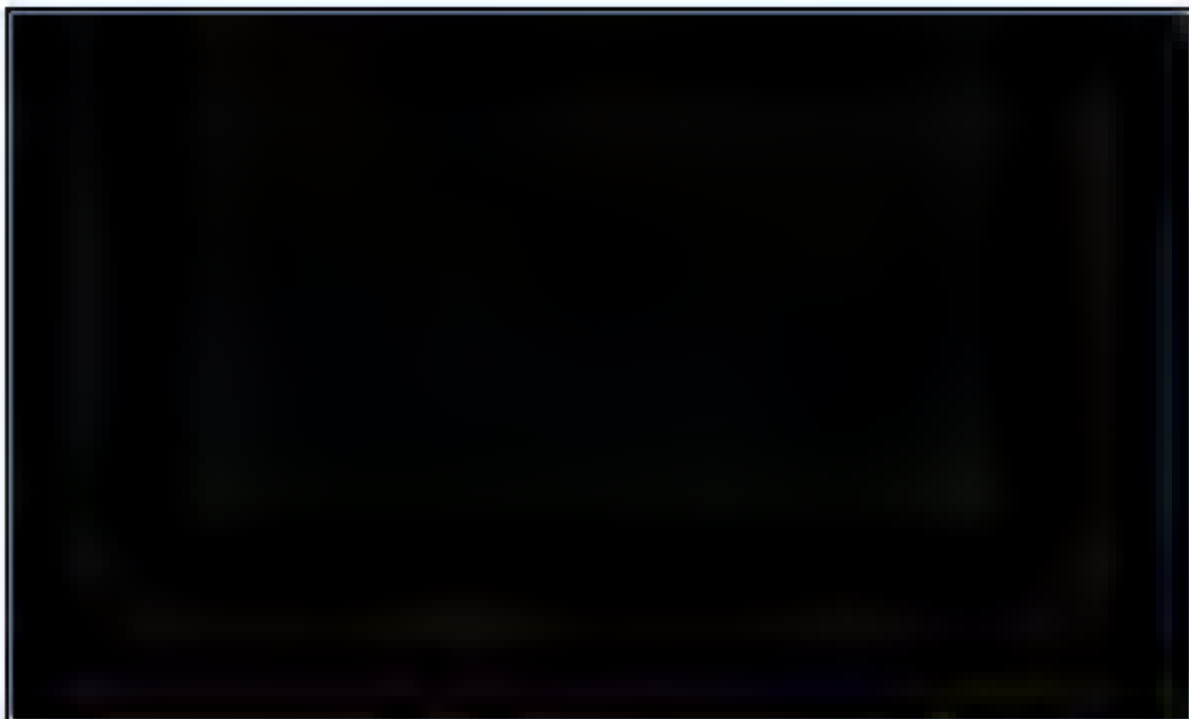
[Redacted text]



[Redacted table content]

WTP (PLN za QALY)





inkrementalne QALY

### 3.1.3 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Wyniki analizy jednoczynnikowej wskazują, że leczenie ezomeprazolem w porównaniu do leczenia pantoprazolem jest kosztowo efektywne z perspektywy NFZ niezależnie od przyjętych założeń. Większość scenariuszy wykazała podobną zależność dla perspektywy wspólnej niezależnie od analizowanych prezentacji ezomeprazolu. Istnieje jednak jedno oszacowanie, dla którego współczynnik kosztów-użyteczności znajduje się powyżej progu 119 577 PLN. Wartość taką uzyskano dla scenariusza B, w którym testowano skrajne parametry efektywności klinicznej dla pantoprazolu, tj. górne granice przedziału ufności. Założenia te są jednak bardzo konserwatywne dla oceny kosztowej efektywności ezomeprazolu, co należy mieć na uwadze podczas interpretacji wyników. Założenia oraz wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Pantoprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Pantoprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Pantoprazol	Różnica	[CUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2 Ezomeprazol vs omeprazol

#### 3.2.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

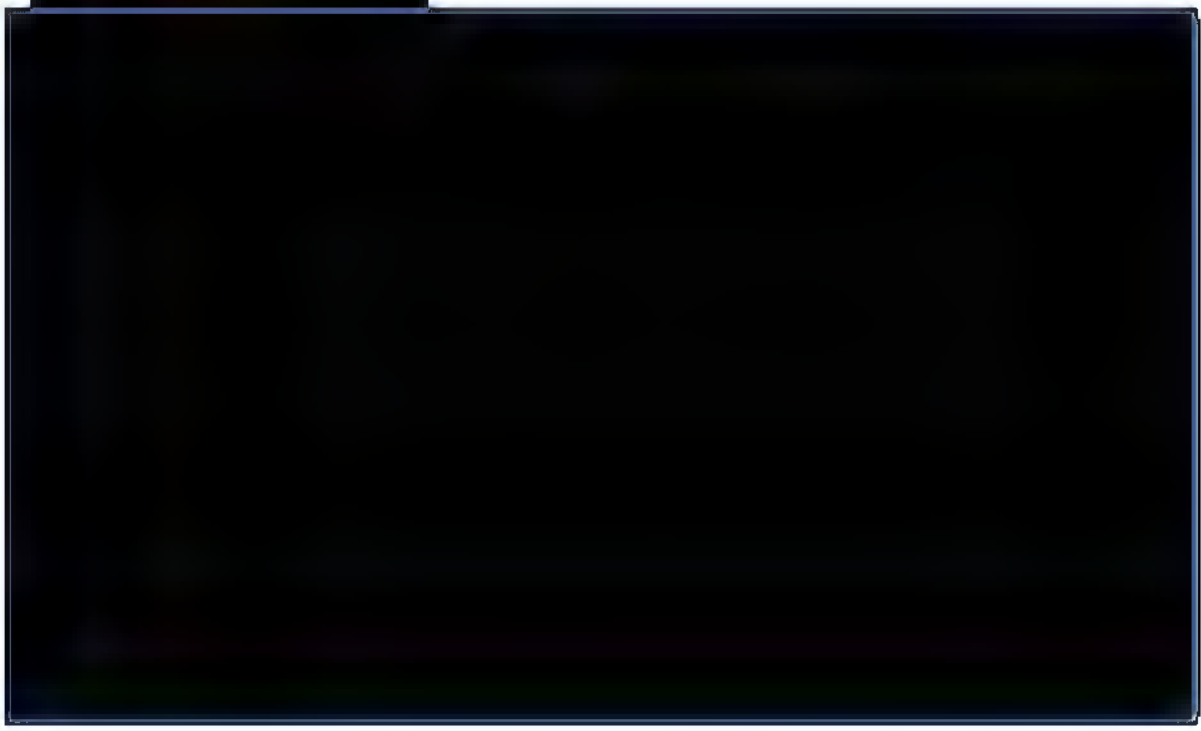
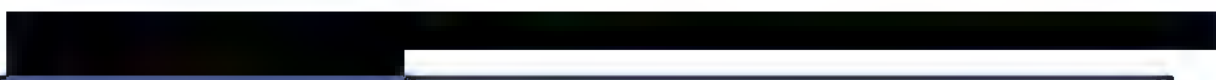
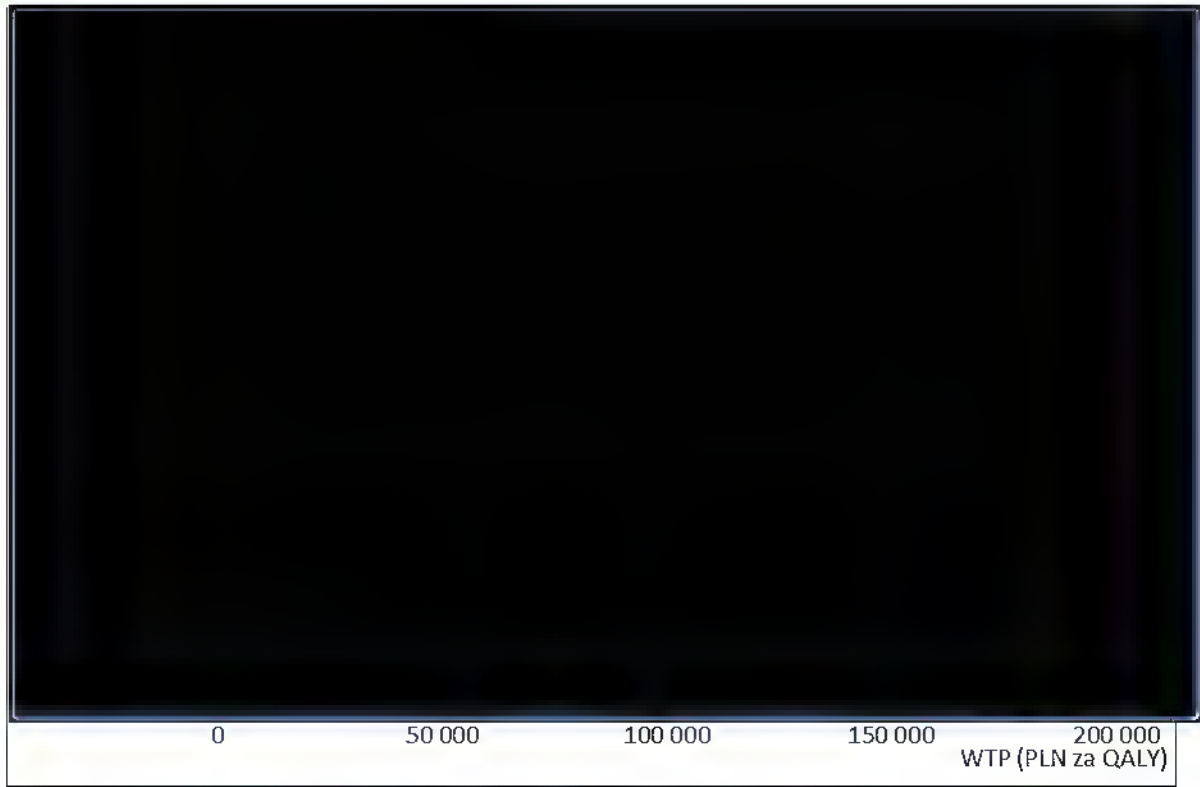
[Redacted text block]

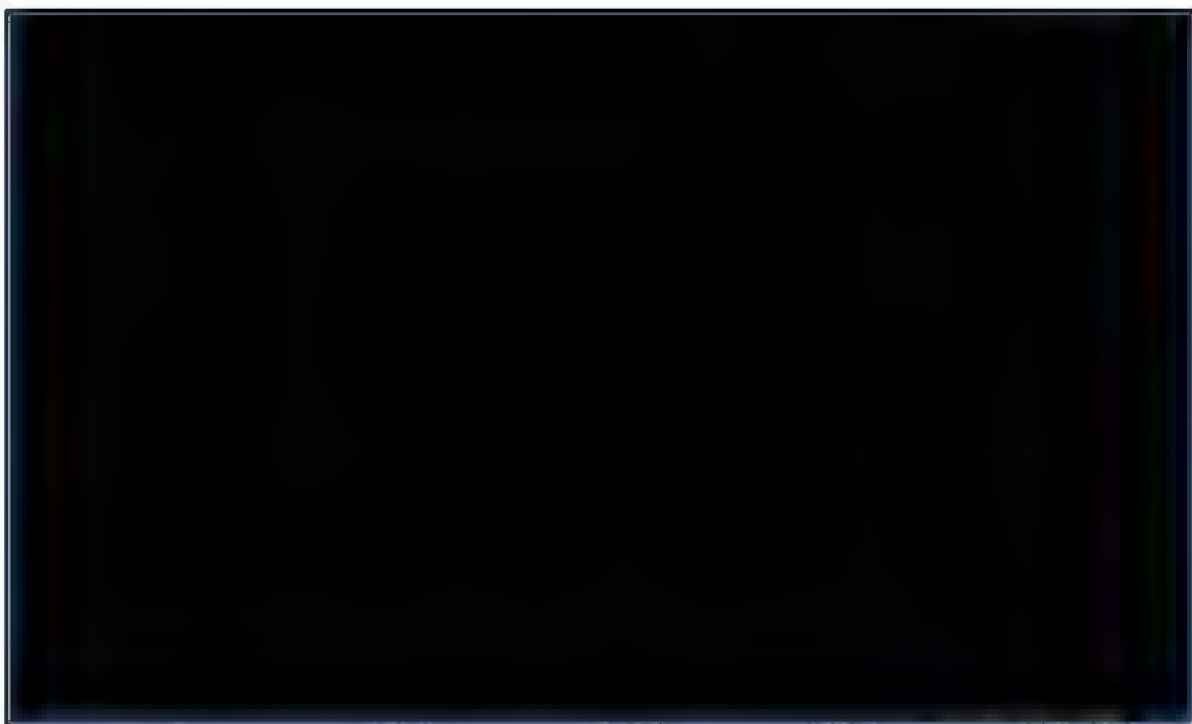
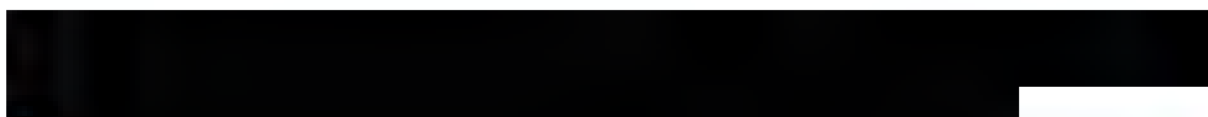
Efekt zdrowotny (QALY)			Koszt (PLN)			ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

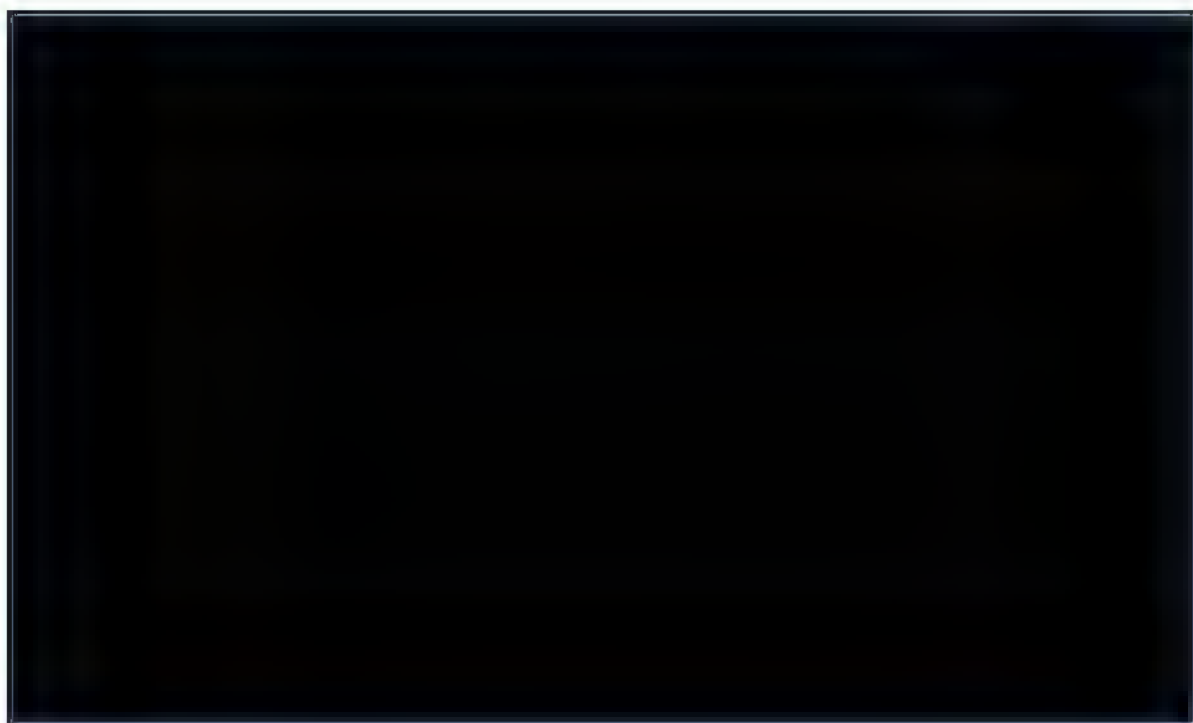
#### 3.2.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

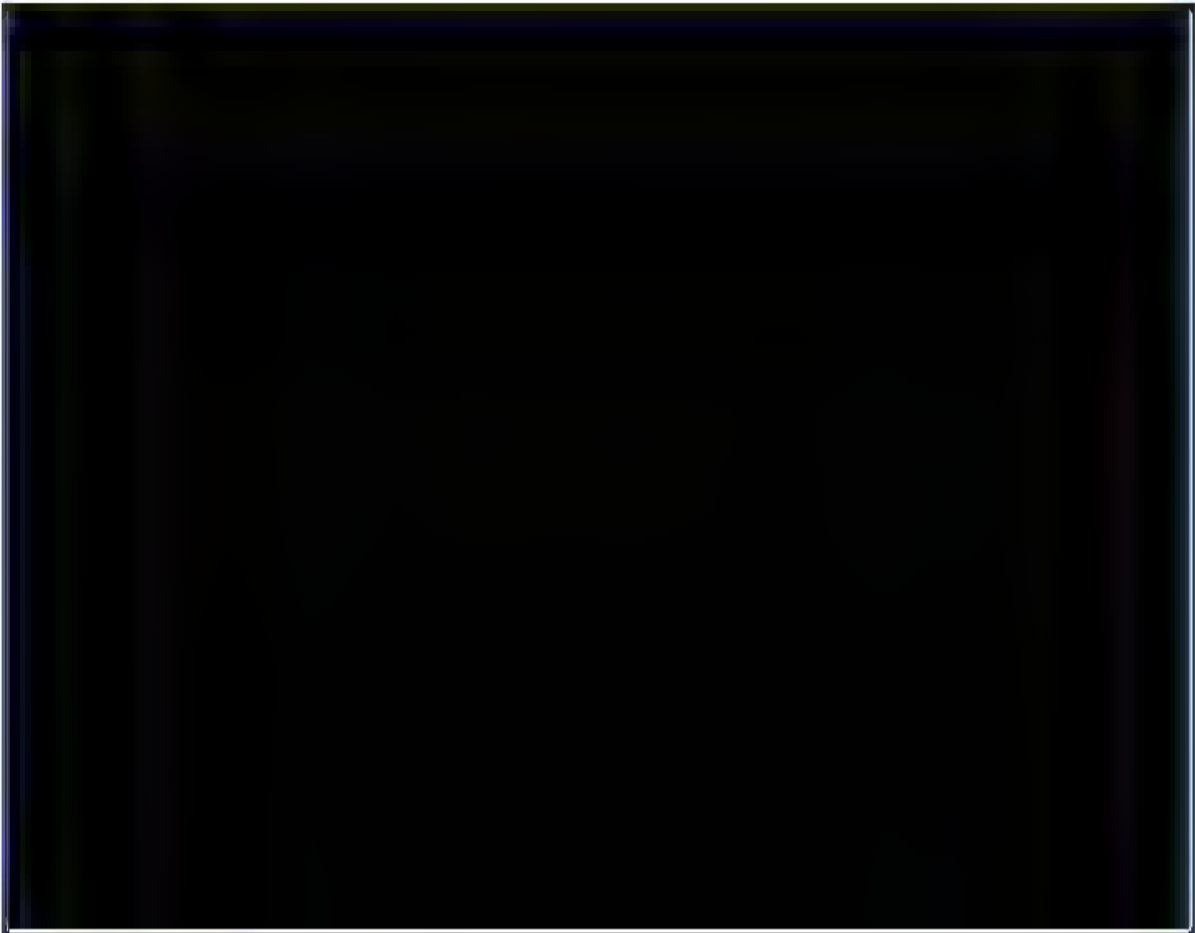
[Redacted text block]





0 50 000 100 000 150 000 200 000  
WTP (PLN za QALY)





[Redacted text block]



### 3.2.3 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted text block]



Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Omeprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Omeprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

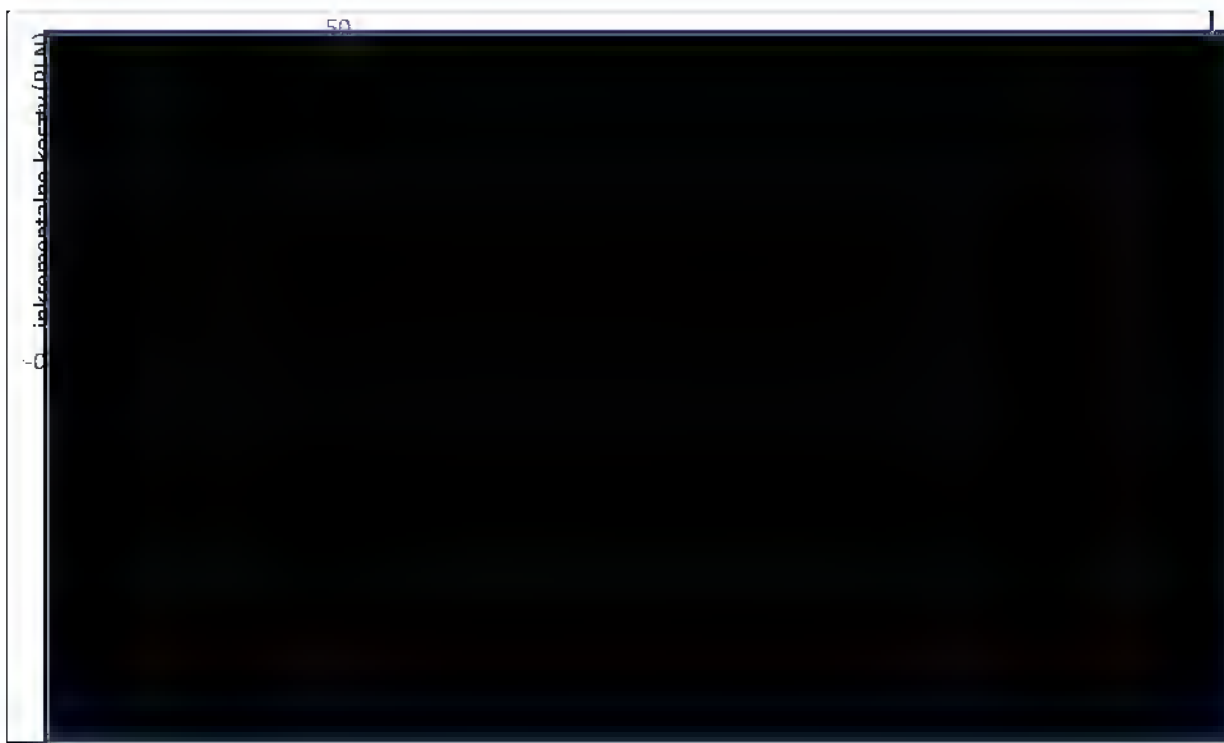
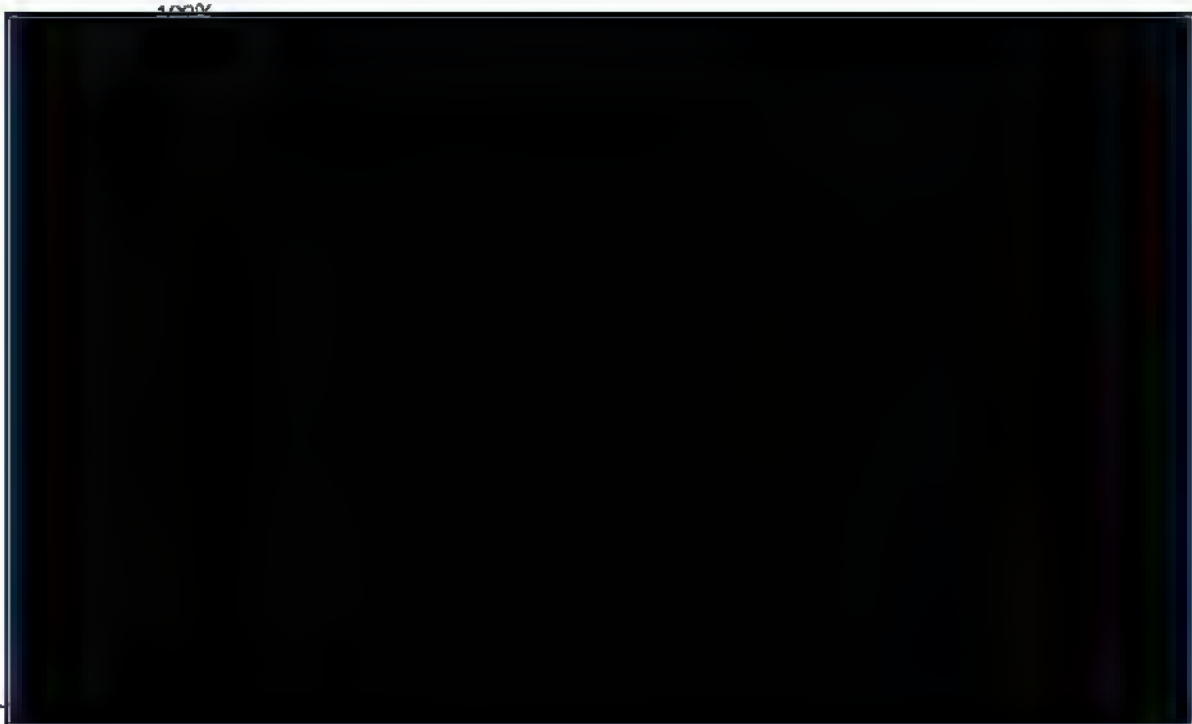
Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Omeprazol	Różnica	[CUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>[REDACTED]</b>						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.3 Ezomeprazol vs lanzoprazol

[REDACTED]

Efekt zdrowotny (QALY)			Koszt (PLN)			ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

inkrementalne QALY

[REDACTED]

[REDACTED]

inkrementalne QALY

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.3.3 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted content]

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Lanzoprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Lanzoprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Lanzoprazol	Różnica	[CUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]						
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 4 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej ezomeprazolu (Helides®) w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku. Efektywność kosztową ezomeprazolu porównywano z efektywnością kosztową terapii opcjonalnych refundowanych w Polsce, tj. pantoprazolem, omeprazolem oraz lanzoprazolem.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 8-tygodniowy horyzont obserwacji. Wybór ten jest zgodny z obowiązującymi w przedmiotowym wskazaniu wytycznymi klinicznymi, a także charakterystyką produktu leczniczego dla preparatu Helides®. Analizę ekonomiczną wykonano na podstawie nowego, zbudowanego w tym celu modelu, opartego na danych pochodzących z analizy efektywności klinicznej. W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, diagnostyką i monitorowaniem leczenia. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL) oraz wartości kontraktów NFZ w 2014 roku. Na potrzeby analizy założono, że pacjenci po osiągnięciu odpowiedzi klinicznej uzyskanej w wyniku 4-tygodniowej terapii przechodzą na leczenie podtrzymujące zapobiegające nawrotom GERD, w ramach którego przyjmują ten sam PPI w dawce zredukowanej do połowy. Dodatkowo założono, iż do końca trwania modelu pozostaną oni w remisji (jest to założenie przyjęte na podstawie włączonych do analizy badań klinicznych). Przeprowadzono jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Model przygotowano w postaci arkusza Excel.

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić:

- w modelu jako miary efektywności klinicznej analizowano wyłącznie pierwszorzędowe punkty końcowe włączonych do analizy badań klinicznych (tj. wyleczenie nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku w wyniku 4- i 8-tygodniowej terapii); w związku z tym, że osiągnięcie wymienionych punktów stanowiło podstawę do zmiany postępowania diagnostycznego i leczniczego we włączonych do analizy badaniach klinicznych, przypuszcza się, iż są to najważniejsze czynniki wpływające na efektywność kosztową analizowanych terapii.

Na potrzeby analizy ekonomicznej rozważano 2 warianty stosowania ezomeprazolu:

- wykorzystanie wyłącznie opakowania ezomeprazolu 28 x 20 mg: w leczeniu nadżerek przyjmowanie leku 2 x 20 mg, natomiast w leczeniu podtrzymującym 1 x 20 mg;

- wykorzystanie ezomeprazolu w opakowaniu 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg: w leczeniu nadżerek przyjmowanie leku 1 x 40 mg, natomiast w leczeniu podtrzymującym 1 x 20 mg.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## Część II: Helides® w długotrwałym stosowaniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

### 5 Wstęp

#### 5.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej ezomeprazolu (Helides®) w leczeniu podtrzymującym w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku. Efektywność kosztową ezomeprazolu porównywano z efektywnością kosztową lanzoprazolu. Analiza nie objęła porównania z pozostałymi inhibitorami pompy protonowej refundowanymi w Polsce, tj. omeprazolem i pantoprazolem, dla których przygotowano analizę minimalizacji kosztów.

Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO\* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 49. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> roku życia) z wyleczonym refluksowym zapaleniem przełyku (GERD) wymagający długotrwałego leczenia podtrzymującego w celu zapobiegania nawrotom choroby</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I):	<ul style="list-style-type: none"> <li>ezomeprazol (Helides®)</li> </ul>
Komparator (C):	<ul style="list-style-type: none"> <li>lanzoprazol</li> </ul>
Wyniki (O):	<ul style="list-style-type: none"> <li>koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego</li> <li>konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALY)</li> <li>użyteczność kosztów: ICUR (PLN za QALY)</li> </ul>

\* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

## 5.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (ezomeprazol) oraz lanzoprazolu w populacji wskazanej we wniosku.<sup>2</sup>

Skuteczność ezomeprazolu i lanzoprazolu w leczeniu zapobiegającym nawrotom GERD porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- utrzymanie remisji;
- ustąpienie objawów.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	ezomeprazol			lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			

Badanie	Nasilenie objawów	ezomeprazol			lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			

Badanie		Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p

**Bezpieczeństwo ezomeprazolu i lanzoprazolu w leczeniu zapobiegającym nawrotom GERD** porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 52. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs lanzoprazol.

Badanie	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Lanzoprazol			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol	Lanzoprazol	OR (95% CI)	Wartość







## 6 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące struktury modelu, zakres uwzględnionych informacji, źródła parametrów oraz przyjęte wartości parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów (w analizie podstawowej i analizie wrażliwości).

### 6.1 Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci po wygojeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku (GERD). Analiza dotyczyła jednego reprezentatywnego pacjenta.

Przyjęto założenie, że średnia wieku populacji wynosiła 50 lat, co odpowiada średniej wieku w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej.<sup>2</sup>

### 6.2 Komparatory

Analiza objęła porównanie ezomeprazolu tylko z lanzoprazolem. Pozostałe technologie opcjonalne refundowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu, tj. omeprazol oraz pantoprazol, pominięto w niniejszej analizie, ponieważ wyniki analizy porównawczej świadczą o braku istotnych klinicznie różnic w sile interwencji między ezomeprazolem i wymienionymi substancjami.

### 6.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

### 6.4 Opis modelu

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu Markowa dotyczącego zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku. W zakresie skuteczności model oparto na wynikach analizy klinicznej.<sup>Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.</sup> W modelu przyjęto 6-miesięczną długość cyklu, co wynika z czasu obserwacji w badaniach klinicznych.

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

#### 6.4.1 Struktura modelu

Do modelu włączani są pacjenci, u których uzyskano pełne wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku w wyniku 4- lub 8-tygodniowej terapii inhibitorami pompy protonowej (esomeprazol, lanzoprazol, omeprazol lub pantoprazol), w następstwie czego rozpoczynają długotrwałe leczenie podtrzymujące ezomeprazolem lub lanzoprazolem. Stan remisji w modelu zdefiniowany został w ten sam sposób jak główny punkt końcowy we włączonym do analizy badaniu Devault 2006, tj. *brak zmian zapalnych w ocenie endoskopowej oraz brak objawów refluksowych prowadzących do przerwania leczenia*.

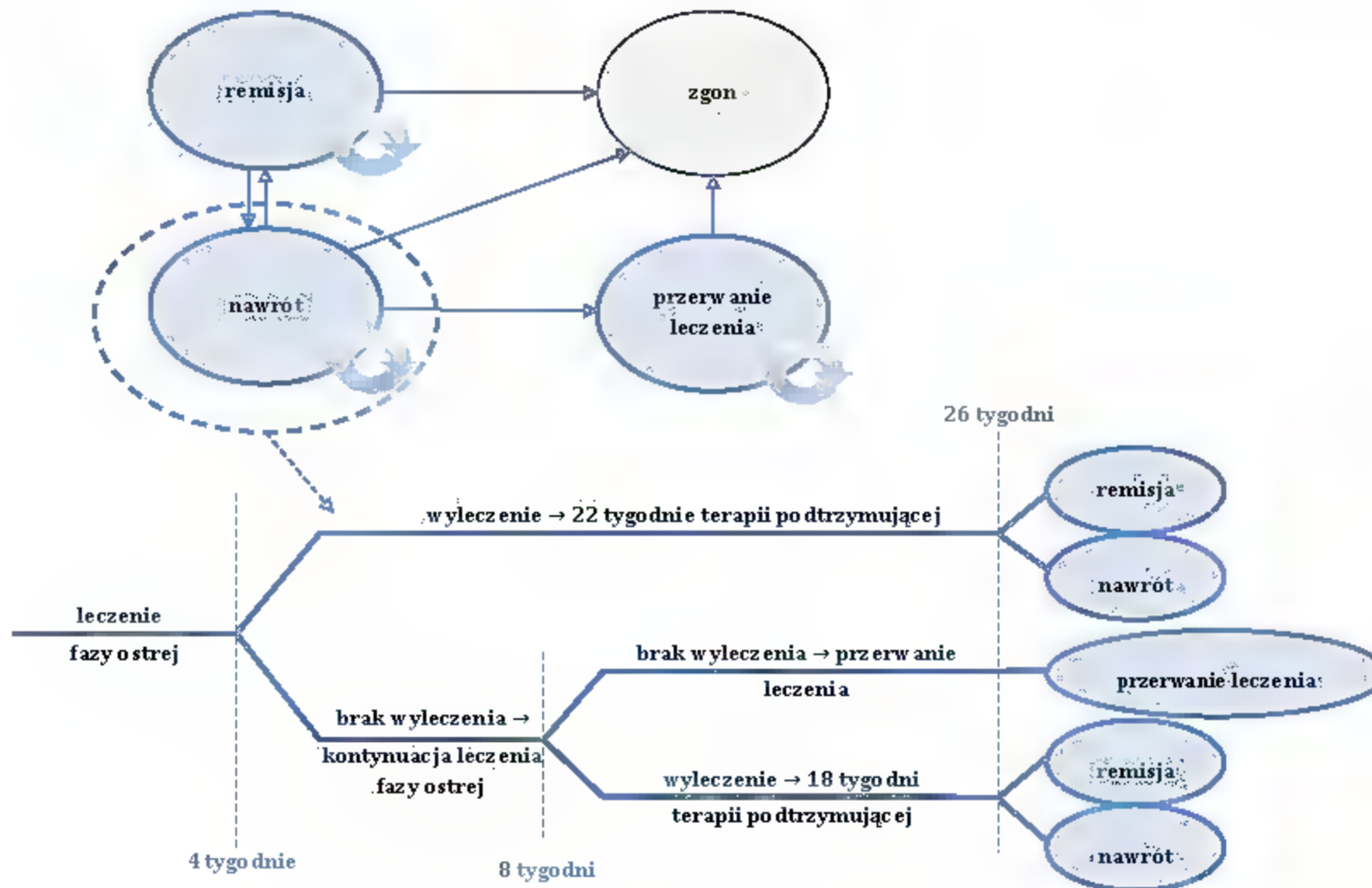
W przypadku niespełnienia jednego z powyższych warunków u pacjenta stwierdza się nawrót choroby. Pacjenci spełniający ten punkt końcowy w którymkolwiek z cykli modelu mogą być leczeni według jednego z następujących schematów terapii:

- 4-tygodniowe leczenie zapalenia przełyku PPI (ten sam PPI co w remisji o zwiększonej dwukrotnie dawce) zakończone sukcesem; następnie 22 tygodnie terapii podtrzymującej (PPI w dawce tej samej co w remisji), która zakończyć się może:
  - utrzymaniem remisji;
  - nawrotem.
- 8-tygodniowe leczenie zapalenia przełyku PPI (ten sam PPI co w remisji o zwiększonej dwukrotnie dawce) zakończone sukcesem; następnie 18 tygodni terapii podtrzymującej (PPI w dawce tej samej co w remisji), która zakończyć się może:
  - utrzymaniem remisji;
  - nawrotem.
- 8-tygodniowe leczenie zapalenia przełyku PPI (ten sam PPI co w remisji o zwiększonej dwukrotnie dawce) zakończone niepowodzeniem; pacjent przez kolejne 18 tygodni nie otrzymuje żadnej terapii lekowej, co kończy się trwałym wyłączeniem z leczenia.

Pacjent w każdym z rozważanych w modelu stanów zdrowia może umrzeć z przyczyn niezwiązanych z leczeniem (bazowe ryzyko zgonu na podstawie tablic przeżycia).

Strukturę modelu przedstawiono na rysunku 1.

Rycina 1. Struktura modelu Markowa.



## 6.4.2 Prawdopodobieństwo przejść pomiędzy poszczególnymi stanami zdrowia

### 6.4.2.1 Utrzymanie remisji

Wartość bazowego prawdopodobieństwa utrzymania remisji w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej wyznaczono na podstawie danych dotyczących ramienia ezomeprazolu w badaniu Devault 2006 włączonym do analizy klinicznej. Utrzymanie remisji zdefiniowano jako brak zmian zapalnych oraz objawów refluksowych prowadzących do przerwania leczenia w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej po wstępnym wyleczeniu refluksowego zapalenia przełyku wg skali LA. Prawdopodobieństwo obliczono poprzez podzielenie liczby pacjentów, u których utrzymano remisję przez całkowitą liczebność próby.

Wartość prawdopodobieństwa dla lanzoprazolu oszacowano w modelu przy wykorzystaniu wyznaczonego wcześniej prawdopodobieństwa bazowego oraz miar efektywności klinicznej (OR) uzyskanych w wyniku przeprowadzonego porównania bezpośredniego z ezomeprazolem. Oszacowania dokonywano według następującej formuły:

$$OR_{ExK} = \frac{P_E}{1 - P_E} : \frac{P_K}{1 - P_K} = S_E : \frac{P_K}{1 - P_K} \rightarrow P_K = \frac{S_E}{OR_{ExK} + S_E}$$

Gdzie:  $OR_{ExK}$  - iloraz szans;  $P_E$  - prawdopodobieństwo utrzymania remisji w grupie ezomeprazolu (prawdopodobieństwo bazowe);  $P_K$  - prawdopodobieństwo utrzymania remisji w grupie lanzoprazolu;  $S_E$  - szansa utrzymania remisji w grupie ezomeprazolu.

Uzyskane wartości zamieszczono w tabeli poniżej.

komparator	prawdopodobieństwo bazowe	OR (95% CI)	prawdopodobieństwo w grupie komparatora (95% CI)

### 6.4.2.2 Nawrót

W przypadku nawrotu\* choroby pacjenci realizują plan leczenia przewidziany dla nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku, w związku z czym obowiązują prawdopodobieństwa oszacowane na potrzeby leczenia nadżerek – patrz punkt 2.4.2.1 (wyleczenie nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii) oraz 2.4.2.2 (wyleczenie nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii).

\* Nawrót stwierdzany u pacjentów, u których nie utrzymano remisji.

Prawdopodobieństwo nawrotu przedstawiono w tabeli poniżej.

prawdopodobieństwo nawrotu w grupie ezomeprazolu	prawdopodobieństwo nawrotu w grupie lanzoprazolu (95% CI)
[redacted]	[redacted]

#### 6.4.2.2.1 Wyleczenie nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii

Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w wyniku 4-tygodniowej terapii przechodzą na leczenie podtrzymujące, które trwa do końca rozpatrywanego cyklu (tj. 22 tygodnie). W modelu przyjęto, iż prawdopodobieństwo utrzymania remisji w trakcie tych 22 tygodni jest takie samo jak w przypadku 26 tygodni, w związku z czym obowiązują oszacowania z punktu 6.4.2.1.

#### 6.4.2.2.2 Wyleczenie nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii (wyłącznie w grupie pacjentów po niepowodzeniu 4-tygodniowej terapii)

Pacjenci, u których uzyskano odpowiedź kliniczną w wyniku 8-tygodniowej terapii przechodzą na leczenie podtrzymujące, które trwa do końca rozpatrywanego cyklu (tj. 18 tygodni). Na potrzeby modelu przyjęto, iż prawdopodobieństwo utrzymania remisji w trakcie tych 18 tygodni jest takie samo jak w przypadku 26 tygodni, w związku z czym obowiązują oszacowania z punktu 6.4.2.1.

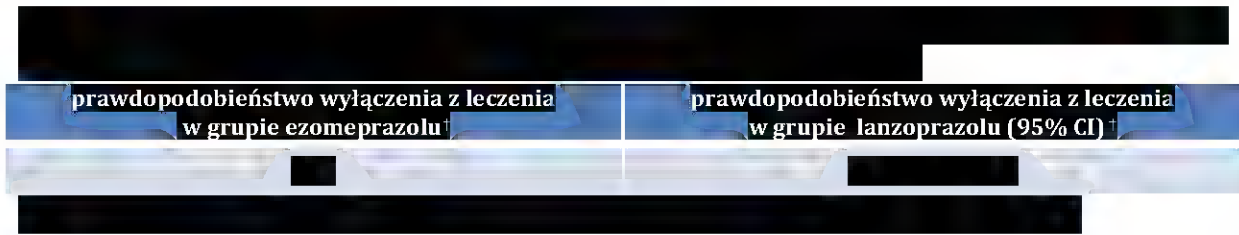
#### 6.4.2.2.3 Przerwanie leczenia

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej mimo maksymalnego czasu leczenia nadżerek (8 tygodni jest to maksymalny czas przewidziany w ChPL ezomeprazolu oraz lanzoprazolu) przerywają leczenie. Prawdopodobieństwo tego zdarzenia szacowano według następującego wzoru:

$$p_p = 1 - p_8$$

gdzie:  $p_p$  – prawdopodobieństwo przerwania leczenia;  $p_8$  – prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii (patrz rozdział 2.4.2.2).

Wartości prawdopodobieństwa przedstawiono w tabeli poniżej.



prawdopodobieństwo wyłączenia z leczenia w grupie ezomeprazolu	prawdopodobieństwo wyłączenia z leczenia w grupie lanzoprazolu (95% CI)

### 6.4.2.3 Zgony

Kohorcie przypisano prawdopodobieństwo zgonu występujące w populacji ogólnej w zależności od wieku i płci na podstawie tablic zamieszczonych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego.<sup>9</sup> Dane przedstawiono w tabeli w aneksie 10.

Ze względu na obowiązującą w modelu 6-miesięczną długość cyklu, wartość przedstawioną w tablicach korygowano według następującego wzoru:

$$p_u = 1 - (1 - p_z)^{u/t}$$

gdzie:  $p_u$  – prawdopodobieństwo dla długości cyklu równej  $u$  (6 miesięcy – długość cyklu);  $p_z$  – prawdopodobieństwo zgonu w okresie  $t$  (12 miesięcy na podstawie tablic trwania życia).

### 6.4.3 Wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z refluksowym zapaleniem przełyku (GERD) przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych Medline (PubMed) i The Cochrane Library. Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 8, a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM – w aneksie 9 niniejszej analizy. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 12.

Tabela poniżej przedstawia oszacowania użyteczności, które wykorzystano w modelu. Na potrzeby analizy oszacowano, iż choroba refluksowa przełyku wiąże się z obniżeniem użyteczności o średnio 6,5% w stosunku do użyteczności przypisanej pacjentom w pełnym zdrowiu.<sup>10</sup> Wartość użyteczności w pełnym zdrowiu przyjęto na podstawie norm populacyjnych opublikowanych w badaniu Golicki 2010,<sup>11</sup> które przeprowadzono w 8 ośrodkach medycznych w Polsce przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. W badaniu tym modelowano również wpływ starzenia, w związku z czym wartości te maleją wraz z upływem czasu.

Tabela 60. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności.

Wiek (lata)	Wartość użyteczności w pełnym zdrowiu	Dekrement spowodowany GERD	Wartość użyteczności u pacjentów z objawami GERD
45-54	0,900	6,5%	0,842
55-64	0,894		0,836
≥65	0,798		0,746

## 6.5 Dane kosztowe

### 6.5.1 Koszt substancji czynnych

Koszt substancji czynnych oszacowany na potrzeby analizy oceniającej efektywność kosztową ezomeprazolu w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku obowiązuje również w przypadku analizy oceniającej efektywność kosztową ezomeprazolu w leczeniu podtrzymującym w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku – patrz rozdział 2.5.1.

### 6.5.2 Diagnostyka

Diagnostyka nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku obejmuje badanie endoskopowe. Na potrzeby modelu założono, że badanie to wykonywane jest wśród pacjentów objętych ryzykiem nawrotu GERD. Ze względu na fakt, iż w modelu utrzymanie remisji zdefiniowane było jako brak zmian zapalnych oraz objawów refluksowych prowadzących do przerwania leczenia, do grupy pacjentów objętych ryzykiem nawrotu GERD zaliczono pacjentów, u których nie doszło do ustąpienia zgagi pomimo 6-miesięcznej terapii podtrzymującej. Ze wszystkich objawów refluksowych wybrano zgagę, ponieważ ustąpienie tego objawu zaobserwowano w najmniejszej grupie pacjentów (rozdział 5.2).<sup>2</sup>

Wartość prawdopodobieństwa ustąpienia zgagi w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej dla ezomeprazolu i lanzoprazolu wyznaczono analogicznie do wartości w rozdziale 6.4.2.1. Uzyskane wartości zamieszczono w tabeli poniżej.

komparator	prawdopodobieństwo bazowe	OR (95% CI)	prawdopodobieństwo w grupie komparatora (95% CI)



Odsetek pacjentów, u których wykonano endoskopię szacowano następnie według następującej formuły:

$$p_z = 1 - p_u$$

gdzie:  $p_z$  – prawdopodobieństwo nieustąpienia zgagi w wyniku 6-tygodniowej terapii podtrzymującej;  $p_u$  – prawdopodobieństwo ustąpienia zgagi w wyniku 6-tygodniowej terapii podtrzymującej.

Wycenę punktową świadczenia przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 82/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (zał. 1b – świadczenia kosztochłonne).<sup>7</sup>

Tabela 62. Koszt diagnostyki nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – badanie endoskopowe.

Badanie	Liczba punktów	Wycena punktu* (PLN)	Całkowity koszt (PLN)
endoskopia	12	8,85	106,2

\* 1 punkt = 8,85 PLN – (gastroskopia – patrz aneks 1).

### 6.5.3 Koszty wizyt lekarskich

Koszt wizyt lekarskich szacowano analogicznie do tych w rozdziale 2.5.3.

## 6.6 Horyzont analizy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. Wybór ten ma na celu odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na poprawę jakości życia. Ponieważ średni wiek pacjentów, których poddawano leczeniu w ramach włączonych do analizy badań klinicznych wynosił 50 lat, a założona na potrzeby niniejszej analizy długość życia wynosi 100 lat, dożywotni horyzont analizy odpowiada 50-letniemu okresowi.

## 6.7 Dyskontowanie

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTM. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy:

- 5% dla kosztów i efektów;
- 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;

- brak dyskontowania kosztów i efektów.

## 6.8 Analiza wrażliwości

Aby zbadać wpływ niepewności związanej z oszacowaniami poszczególnych parametrów, wykonano jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- dyskontowanie – wg zaleceń AOTM:<sup>12</sup>
  - 5% dla kosztów i efektów;
  - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
  - brak dyskontowania kosztów i efektów;
- parametry efektywności klinicznej dla komparatorów:
  - prawdopodobieństwo utrzymania remisji w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej, prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek po 4 tygodniach terapii, prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek po 8 tygodniach terapii wyłącznie w grupie pacjentów po niepowodzeniu 4-tygodniowej terapii oraz prawdopodobieństwo ustąpienia zgagi w wyniku 6-miesięcznej terapii podtrzymującej:
    - przyjęcie w przypadku wszystkich czterech prawdopodobieństw dolnej granicy przedziału ufności;
    - przyjęcie w przypadku wszystkich czterech prawdopodobieństw górnej granicy przedziału ufności;
- parametry użyteczności
  - dekrement użyteczności spowodowany nadżerkową postacią GERD wyznaczony różnymi metodami oceny użyteczności:<sup>3</sup>
    - przyjęcie minimalnej wartości dekrementu;
    - przyjęcie maksymalnej wartości dekrementu.

Tabela 63. Scenariusze analizy wrażliwości – leczenie podtrzymujące zapobiegające nawrotom GERD.

Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	5% dla kosztów i efektów 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów brak dyskontowania kosztów i efektów	zgodnie z zaleceniami AOTM
prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek, utrzymania remisji oraz ustąpienia zgagi dla	wyleczenie nadżerek: - 4 tyg. → p=0,70; - 8 tyg. → p=0,50; utrzymanie remisji:	(95% CI low): wyleczenie nadżerek: - 4 tyg. → p=0,68; - 8 tyg. → p=0,45;	zakres możliwych do uzyskania QALY

lanzaprazolu	- 6 m-cy → p=0,78; ustąpienie zgagi: - 6 m-cy → p=0,72.	utrzymanie remisji: - 6 m-cy → p=0,0,71; ustąpienie zgagi: - 6 m-cy → p=0,68. (95% CI high): wyleczenie nadżerek: - 4 tyg. → p=0,72; - 8 tyg. → p=0,54; utrzymanie remisji: - 6 m-cy → p=0,83; ustąpienie zgagi: - 6 m-cy → p=0,76.	
dekrement użyteczności	6,5%	3%	10%

Ponadto przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) w celu określenia niepewności wokół oszacowań ICUR. W modelu generowano losowo wartości poszczególnych parametrów z określonym rozkładem niepewności. Przeprowadzono 10 000 takich symulacji ukazujących rozkład ICUR.

W modelu dla prawdopodobieństw występujących zdarzeń (np. prawdopodobieństwo utrzymania remisji w wyniku 6-miesięcznej terapii) dla ezomeprazolu przyjęto rozkład beta, dla OR rozkład log normalny, a dla dekrementu użyteczności rozkład trójkątny. Są to rozkłady typowo stosowane dla wymienionych parametrów.

Tabela 64. Założenia analizy probabilistycznej – leczenie podtrzymujące zapobiegające nawrotom GERD.

Interwencja	Zmienna testowana	Rozkład dystrybucji zmiennej	Parametry rozkładu
ezomeprazol	utrzymanie remisji	beta	alfa → 432 (liczebność pacjentów, u których utrzymano remisję); beta → 69 (liczebność pacjentów, u których nastąpił nawrót)
ezomeprazol	prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii	beta	alfa → 5292 (liczebność pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną); beta → 1819 (liczebność pacjentów po niepowodzeniu leczenia)
ezomeprazol	prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii	beta	alfa → 959 (liczebność pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną); beta → 860 (liczebność pacjentów po niepowodzeniu leczenia)
ezomeprazol	ustąpienie zgagi	beta	alfa → 863 (liczebność pacjentów, u których ustąpiły objawy zgagi); beta → 253 (liczebność pacjentów, u których nie ustąpiły objawy zgagi)
lanzaprazol	utrzymanie remisji	log normalny	średnia → $\ln(\text{OR}) = 0,5933$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,1678 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
lanzaprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(\text{OR}) = 0,2231$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,3076 (przeliczenie 95% przedziału ufności)

Interwencja	Zmienna testowana	Rozkład dystrybucji zmiennej	Parametry rozkładu
lanzoprazol	szansa wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii	log normalny	średnia → $\ln(OR) = 0,1222$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,3159 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
lanzoprazol	ustąpienie zgagi	log normalny	średnia → $\ln(OR) = 0,2700$ (OR z analizy klinicznej); odchylenie standardowe → 0,0987 (przeliczenie 95% przedziału ufności)
wszystkie	dekrement użyteczności	trójkątny	<p>Parametry rozkładu obliczone na podstawie wykresu gęstości prawdopodobieństwa</p>

## 6.9 Analiza progowa

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (ezomeprazolu), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto, tj.: 119 577 PLN).<sup>8</sup>

## 6.10 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrznej spójności modelu, podstawiając zerowe wartości dla kluczowych zmiennych analizowanych w modelu.

## 7 Wyniki

### 7.1 Ezomeprazol vs lanzoprazol

#### 7.1.1 Analiza podstawowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Efekt zdrowotny (QALY)			Koszt (PLN)			ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (PLN)
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

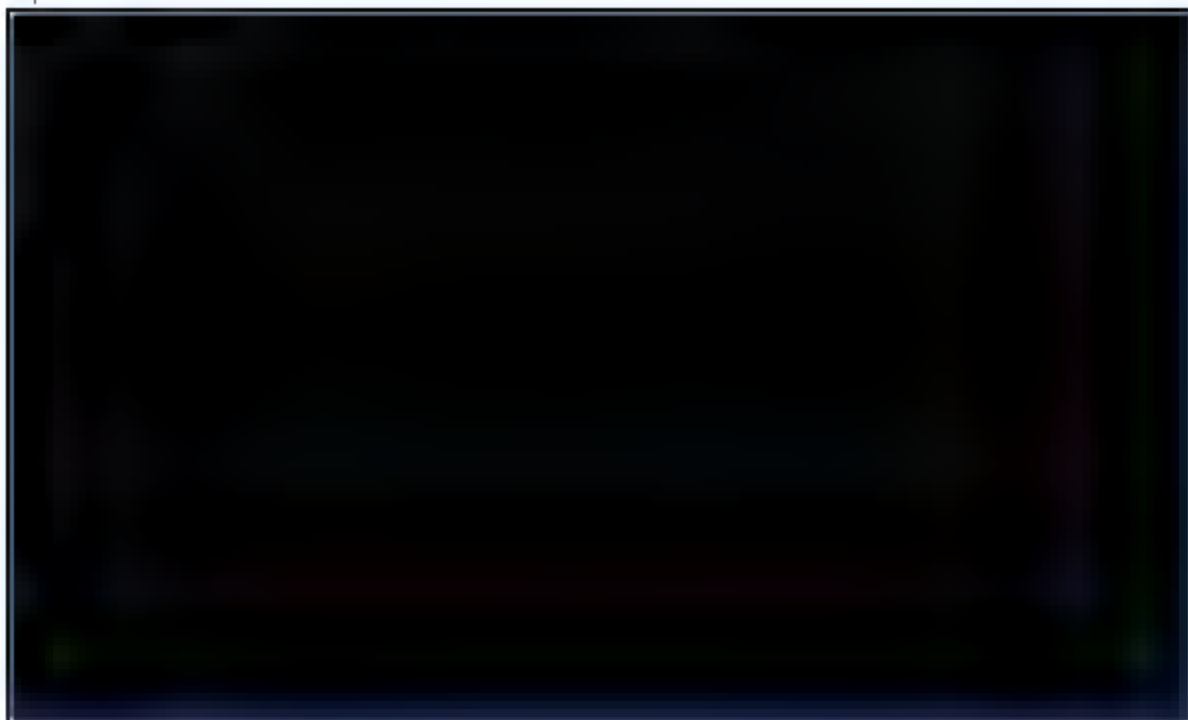
[REDACTED]

[REDACTED]

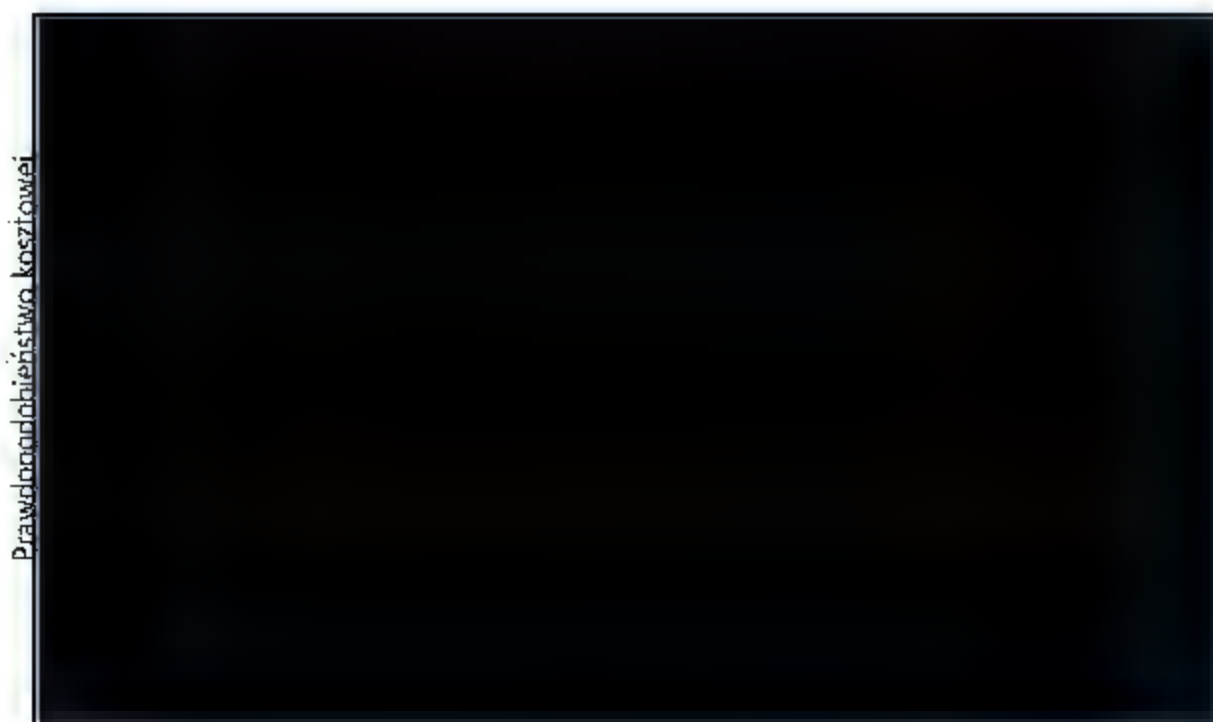
[REDACTED]

[Redacted text block]

2010.



[Redacted text block]



Prawdopodobieństwo kosztowej



[Redacted]



Inkrémentalne DALI

### 7.1.3 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

[Redacted]

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Lanzoprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czynnik podlegający zmianie	Ezomeprazol	Lanzoprazol	Różnica	ICUR (PLN/QALY)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 20 mg)	Cena progowa (ezomeprazol 28 x 40 mg)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



## 8 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej ezomeprazolu (Helides®) w leczeniu podtrzymującym w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku. Efektywność kosztową ezomeprazolu porównywano z efektywnością lanzoprazolu. Analiza nie objęła porównania z pozostałymi inhibitorami pompy protonowej refundowanymi w Polsce, tj. omeprazolu i pantoprazolu, dla których przygotowano analizę minimalizacji kosztów.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto dożywotni horyzont obserwacji. Wybór ten ma na celu odzwierciedlenie korzyści wynikających z zastosowania leczenia, tj. wpływu na poprawę jakości życia. Analizę ekonomiczną wykonano na podstawie nowego, zbudowanego w tym celu modelu, opartego na danych pochodzących z analizy efektywności klinicznej. W analizie uwzględniono koszty związane z analizowanymi lekami, diagnostyką i monitorowaniem leczenia. Dane kosztowe oparto na wycenie procedur NFZ oraz wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ). W wycenie świadczeń wykorzystano dane NFZ opisujące rynek sprzedaży analizowanych leków (dane DGL) oraz wartości kontraktów NFZ w 2014 roku. Na potrzeby analizy założono, iż w przypadku nawrotu choroby pacjenci realizują plan leczenia przewidziany dla nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku. W przypadku nieuzyskania odpowiedzi klinicznej w wyniku 8-tygodniowej terapii pacjent jest trwale wyłączony z leczenia, ale nie z modelu. Przeprowadzono jednoczynnikową i probabilistyczną analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Model przygotowano w postaci arkusza Excel.

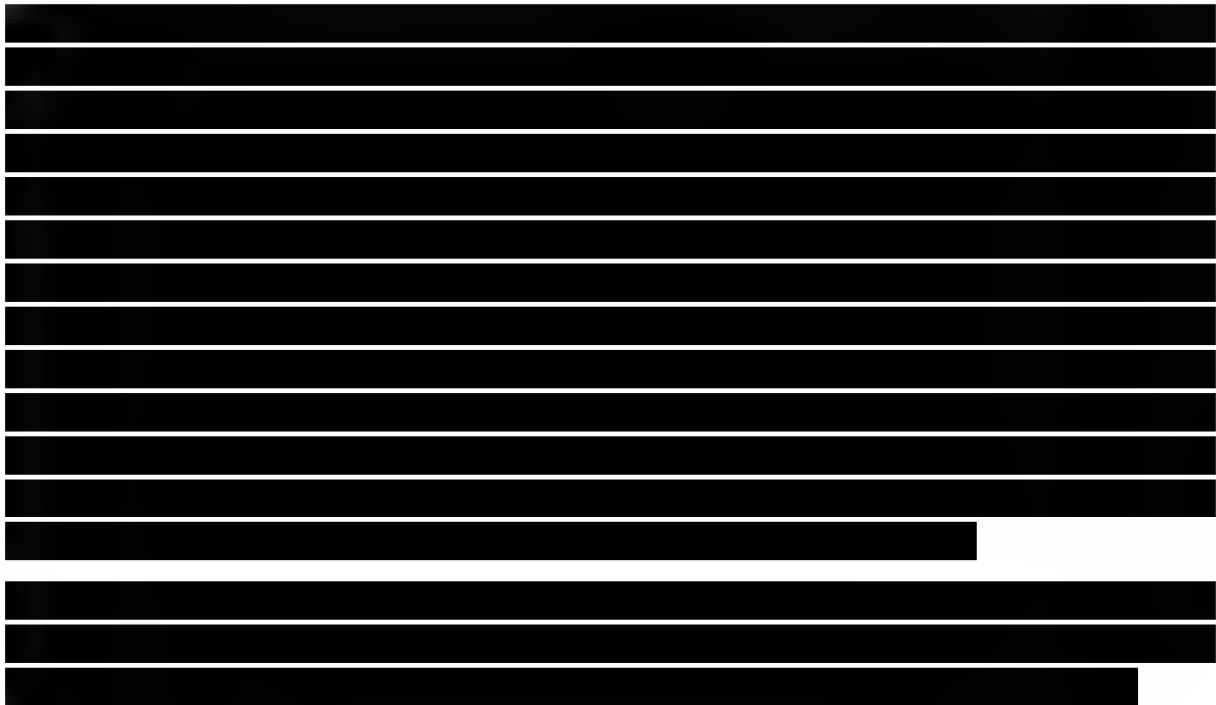
Wśród ograniczeń analizy należy wymienić:

- w modelu jako miary efektywności klinicznej analizowano wyłącznie pierwszorzędowe punkty końcowe włączonych do analizy badań klinicznych (tj. utrzymanie remisji w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej, wyleczenie nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku w wyniku 4- i 8-tygodniowej terapii); w związku z tym, że osiągnięcie wymienionych punktów stanowiło podstawę do zmiany postępowania diagnostycznego i leczniczego we włączonych do analizy badaniach klinicznych, przypuszcza się, iż są to najważniejsze czynniki wpływające na efektywność kosztową analizowanych terapii;
- brak możliwości uwzględnienia w modelu dalszej drogi leczenia pacjentów po niepowodzeniu 8-tygodniowej terapii w nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku.

---

Na potrzeby analizy ekonomicznej rozważano 2 warianty stosowania ezomeprazolu:

- wykorzystanie wyłącznie opakowania ezomeprazolu 28 x 20 mg: w leczeniu nadżerek przyjmowanie leku 2 x 20 mg, natomiast w leczeniu podtrzymującym 1 x 20 mg;
- wykorzystanie ezomeprazolu w opakowaniu 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg: w leczeniu nadżerek przyjmowanie leku 1 x 40 mg, natomiast w leczeniu podtrzymującym 1 x 20 mg.



## Część III: Helides® - analiza minimalizacji kosztów

### 9 Wstęp

#### 9.1 Cel analizy

Celem analizy jest porównanie kosztów ezomeprazolu (Helides®) i refundowanych PPI w zakresie wskazań, dla których nie jest zasadne przeprowadzanie analizy efektywności kosztów ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO\* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 68. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Pacjenci dorośli z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorobą refluksową przełyku (GERD):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;</li> <li>○ leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD);</li> </ul> </li> <li>• zakażeniem H. Pylori (eradykacja zakażenia w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chorobą wrzodową dwunastnicy współistniejącą z zakażeniem H. Pylori (leczenie);</li> <li>○ z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem H. Pylori (w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy);</li> </ul> </li> <li>• koniecznością leczenia NLPZ:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z wrzodami żołądka wywołanymi leczeniem NLPZ (leczenie);</li> <li>○ z grupy ryzyka w celu zapobiegania wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ;</li> </ul> </li> <li>• koniecznością długotrwałego leczenia po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych;</li> <li>• zespołem Zollingera–Ellisona.</li> </ul> <p>Młodzież w wieku od 12 lat z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorobą refluksową przełyku (GERD):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;</li> <li>○ długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;</li> <li>○ leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD);</li> </ul> </li> <li>• chorobą wrzodową dwunastnicy wywołaną zakażeniem H. Pylori (leczenie w skojarzeniu z antybiotykami).</li> </ul>
Rodzaj interwencji (I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ezomeprazol (Helides®)</li> </ul>
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pantoprazol</li> <li>• Lanzoprazol</li> <li>• Omeprazol</li> </ul>
Oceniane wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego</li> </ul>

\* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

## 9.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku

### 9.2.1 Zapobieganie nawrotom GERD

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (ezomeprazol) oraz pantoprazolu w populacji wskazanej we wniosku.<sup>2</sup>

**Skuteczność ezomeprazolu i pantoprazolu w leczeniu zapobiegającym nawrotom GERD (leczenie stałe)** porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- utrzymanie remisji;
- ustąpienie objawów.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Nasilenie zmian wg klasyfikacji LA	ezomeprazol			pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
		■	■	■	■	■	■		
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	

Badanie	Nasilenie objawów	ezomeprazol			pantoprazol			OR (95% CI)	Wartość p
		■	■	■	■	■	■		
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	

**Skuteczność ezomeprazolu i pantoprazolu w leczeniu zapobiegającym nawrotom GERD (leczenie doraźne)** porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- stopień nasilenia objawów;
- zużycie tabletek.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 71. Średni stopień nasilenia objawów – ezomeprazol vs pantoprazol.

Badanie	Nasilenie objawów	Objaw	ezomeprazol		pantoprazol	
			OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p

Badanie	Zużycie tabletek	ezomeprazol		pantoprazol	
		OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p

**Bezpieczeństwo ezomeprazolu i pantoprazolu w leczeniu zapobiegającym nawrotom GERD** porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p		




Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p

### 9.2.2 Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (ezomeprazol) oraz 2 technologii opcjonalnych refundowanych w Polsce w leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (pantoprazol, omeprazol).<sup>2</sup>

**Skuteczność ezomeprazolu i pantoprazolu w leczeniu objawowym GERD** porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- liczba dni do pierwszego opanowania GERD;
- liczba dni do trwałego opanowania GERD.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	ezomeprazol			pantoprazol			WMD (95% CI)	Wartość p
	I	II	III	I	II	III		

Badanie	ezomeprazol			pantoprazol			WMD (95% CI)	Wartość p
	I	II	III	I	II	III		

W zidentyfikowanych badaniach nie porównywano profili bezpieczeństwa ezomeprazolu i pantoprazolu w leczeniu objawowym GERD.

Skuteczność ezomeprazolu i omeprazolu w leczeniu objawowym GERD porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- opanowanie zgagi;
- kontrola zgagi;
- kontrola innych objawów niż zgaga;
- odsetek dni lub nocy bez zgagi;
- liczba dni do trwałego opanowania zgagi.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Nasilenie zgagi	ezomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p
		I	II	III	I	II	III		

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie zgagi	esomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p
		I	II	III	I	II	III		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Nasilenie objawów	esomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)
		I	II	III	I	II	III			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

Badanie	Horyzont czasu	esomeprazol		omeprazol	
		I	II	I	II
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Nasilenie zgagi	Horyzont czasu	ezomeprazol		omeprazol	

W zidentyfikowanych badaniach nie porównywano profili bezpieczeństwa ezomeprazolu i omeprazolu w leczeniu objawowym GERD.

### 9.2.3 Eradykacja zakażenia H. Pylori

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (ezomeprazol) oraz omeprazolu w populacji wskazanej we wniosku.<sup>2</sup>

**Skuteczność ezomeprazolu i omeprazolu w eradykacji zakażenia H. Pylori** porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- eradykacja zakażenia H. Pylori.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	ezomeprazol			omeprazol			OR (95% CI)	Wartość p

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

**Bezpieczeństwo ezomeprazolu i omeprazolu w eradykacji zakażenia H. Pylori** porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p



#### 9.2.4 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (esomeprazol) oraz omeprazolu w populacji wskazanej we wniosku.<sup>2</sup>

**Skuteczność esomeprazolu i omeprazolu w zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z NLPZ** porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- powstawanie wrzodów trawiennych;
- wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Analizowany rodzaj wrzodów	Porównanie bezpośrednie – random model (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)

Analizowany rodzaj wrzodów	Porównanie bezpośrednie WMD (95% CI)		Porównanie pośrednie WMD (95% CI)

**Bezpieczeństwo ezomeprazolu i innych PPI w zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z NLPZ** porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Wskazanie	Porównanie bezpośrednie – random model (OR 95%CI)		Porównanie pośrednie (OR 95%CI)



Wskazanie	Porównanie bezpośrednie - random model (OR 95%CI)	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wskazanie	Porównanie bezpośrednie - random model (OR 95%CI)	Porównanie pośrednie (OR 95%CI)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 9.2.5 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z ASA

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (esomeprazol) oraz placebo w populacji wskazanej we wniosku.<sup>2</sup>

**Skuteczność esomeprazolu i placebo w zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z ASA** porównywano pod względem następujących punktów końcowych:

- powstawanie wrzodów trawiennych;
- ustąpienie objawów;
- utrzymanie remisji w zakresie objawów.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Badanie	ezomeprazol					placebo					OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)		
	I		II		III		I		II					III	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Nasilenie objawów	ezomeprazol					placebo					OR (95% CI)	Wartość p	NNTB (95% CI)		
		I		II		III		I		II					III	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie		ezomeprazol						placebo						OR (95% CI)		Wartość p		NNTB (95% CI)	
1																			
2																			
3																			

Badanie		ezomeprazol						placebo						OR (95% CI)		Wartość p		NNTB (95% CI)	
1																			
2																			
3																			
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10																			

\* Utrzymanie remisji w zakresie objawów oceniane jest w populacji pacjentów, u których podczas włączenia do badania nie stwierdzono występowania powyższych objawów.

**Bezpieczeństwo ezomeprazolu i placebo w zapobieganiu chorobie wrzodowej związanej z ASA porównywano pod względem takich punktów końcowych, jak:**

- zdarzenia niepożądane ogółem;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

Wyniki poszczególnych analiz przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 96. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs placebo.

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p

Badanie	Ezomeprazol			Komparator			OR (95% CI)	Wartość p



## 10 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono założenia dotyczące modelu analizy minimalizacji kosztów, zakres uwzględnionych informacji, źródła parametrów oraz przyjęte wartości parametrów dotyczących efektów zdrowotnych i kosztów (w analizie podstawowej i analizie wrażliwości).

### 10.1 Populacja

Populację docelową stanowią:

- Pacjenci dorośli z:
  - chorobą refluksową przełyku (GERD):
    - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;
    - leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD);
  - zakażeniem H. Pylori (eradykacja zakażenia w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia):
    - chorobą wrzodową dwunastnicy współistniejącą z zakażeniem H. Pylori (leczenie);
    - z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem H. Pylori (w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy);
  - koniecznością leczenia NLPZ:
    - z wrzodami żołądka wywołanymi leczeniem NLPZ (leczenie);
    - z grupy ryzyka w celu zapobiegania wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ;
  - koniecznością długotrwałego leczenia po terapii dożylnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych;
  - zespołem Zollingera–Ellisona.
- Młodzież w wieku od 12 lat z:
  - chorobą refluksową przełyku (GERD):
    - leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
    - długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;
  - leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

Ze względu na zalecane dawkowanie w poszczególnych wskazaniach analizę przeprowadzono w następujących grupach wskazań:

- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku,
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD,
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H. Pylori*,
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ,
- leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ,
- zespół Zollingera-Ellisona (w dwóch wariantach dawkowania – minimalnym i maksymalnym),
- przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Na użytek analizy ilorazu efektu i kosztu przyjęto założenie, że średnia wieku populacji wynosiła 50 lat, co odpowiada średniej wieku w badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej.<sup>2</sup> Należy podkreślić, że mimo iż założenie to jest niespójne dla populacji pediatrycznej, to mając na uwadze, że w analizie klinicznej nie zidentyfikowano dowodów klinicznych dla tej populacji pacjentów oraz fakt, że interpretacja analizy ilorazu i kosztu w przypadku analizy minimalizacji kosztów jest zależna jedynie od komponenty kosztowej (komponenta efektu nie różnicuje interwencji i komparatorów), przyjęte założenie wydaje się uzasadnione.

## 10.2 Komparatory

W analizie koszty terapii ezomeprazolem porównano z kosztami PPI obecnie refundowanych w ramach grupy limitowej 2.0, tj. pantoprazolu, omeprazolu oraz lanzoprazolu. Analizę przeprowadzono oddzielnie dla każdej z grupy wskazań zdefiniowanych w rozdziale 10.1 uwzględniając zalecane w ChPL schematy dawkowania (patrz tabela poniżej).

Tabela 101. Schematy dawkowania testowane w analizie minimalizacji kosztów.

Wskazanie	PPI	Dawkowanie dobowe (mg)
długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	ezomeprazol	20
	pantoprazol	20
	omeprazol	10
leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD	ezomeprazol	20
	pantoprazol	20
	omeprazol	20
	omeprazol	10

eradykacja zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i> /leczenie choroby wrzodowej związanej z <i>H. Pylori</i>	lanzoprazol	15
	ezomeprazol	40
	pantoprazol	80
	omeprazol	40
	lanzoprazol	60
zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	ezomeprazol	20
	pantoprazol	20
	omeprazol	20
	lanzoprazol	15
leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	ezomeprazol	20
	pantoprazol	40
	omeprazol	20
	lanzoprazol	30
zespół Zollingera-Ellisona (minimalna dawka)	ezomeprazol	80
	pantoprazol	80
	omeprazol	60
	lanzoprazol	60
zespół Zollingera-Ellisona (maksymalna dawka)	ezomeprazol	160
	pantoprazol	160
	omeprazol	120
	lanzoprazol	180
przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	ezomeprazol	40
	pantoprazol	80
	omeprazol	40
	lanzoprazol	60

### 10.3 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

### 10.4 Wartości użyteczności wykorzystane w analizie ilorazu efektu i kosztu

W analizie ilorazu kosztu i efektu wykorzystano dane o skuteczności PPI opisane w analizie klinicznej lub zidentyfikowane w piśmiennictwie oraz wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu ekonomicznym (część II niniejszej analizy) lub zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym – patrz aneksy 8-12. W tabeli poniżej



zestawiono wartości użyte w analizie ilorazu kosztu i efektu, a w kolejnych rozdziałach opisano szczegółowo sposób kalkulacji tych wartości.

Tabela 102. Wartości użyteczności użyte w analizie ilorazu efektu i kosztu.

Grupa wskazań	Wartość użyteczności wyliczona dla horyzontu analizy
długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	0,8949
leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku	0,0670
eradykacja zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i> /leczenie choroby wrzodowej związanej z <i>H. Pylori</i>	0,0162
zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	0,4493
leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	0,0646
zespół Zollingera-Ellisona	0,8982
przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	0,0690

#### 10.4.1 Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

We wskazaniu *długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku* przyjęto założenie, że wartości użyteczności odpowiadają wartościom użyteczności użytych w analizie efektywności kosztów (patrz rozdział 6.4.3.), a wartość efektu zdrowotnego odpowiada QALY dla terapii ezomeprazolem z 1-go roku analizy efektywności kosztów (patrz załączony model analizy).

#### 10.4.2 Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

W szacunkach wykorzystano wartości użyteczności dla stanu: objawowa choroba refluksowa oraz bezobjawowa choroba refluksowa – odpowiednio 0,842 i 0,900. Wartości użyteczności tych stanów odpowiadają wartościom opisanym w rozdziale 6.4.3. Oszacowanie wartości efektu zdrowotnego w postaci QALY przeprowadzono wykorzystując przeciętny czas, po którym ustępują objawy GERD w trakcie leczenia ezomeprazolem, tj. 13 dni (na podstawie danych z analizy klinicznej). Dla 28-dniowego horyzontu czasowego oznacza to, że przez 13 dni pacjenci przebywają w stanie objawowej choroby refluksowej, a przez pozostałe 15 dni w stanie bezobjawowej choroby refluksowej.

### 10.4.3 Eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H. Pylori*

W szacunkach wykorzystano wartości użyteczności dla stanów zdrowia: choroba wrzodowa i brak choroby wrzodowej dla grupy wiekowej 50-59 lat z publikacji Song 2012 – odpowiednio 0,806 i 0,903 (wartości te przyjęto ze względu na fakt, że sama infekcja *H. Pylori* jest najczęściej bezobjawowa i nie różnicuje wartości użyteczności). Oszacowanie wartości efektu zdrowotnego w postaci QALY przeprowadzono wykorzystując średni odsetek eradykacji po 7 dniach terapii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (patrz tabela poniżej), tj. 84,3%, zakładając, że wyleczenia następują liniowo w horyzoncie analizy.

Tabela 103. Odsetek eradykacji *H. Pylori* po 7 dniach terapii.

Badanie	Skuteczność eradykacji		
	n	N	%
Subei 2007	139	186	74,7%
Tulassay 2001	184	214	86,0%
Veldhuyzen 2000	183	204	89,7%
Subei 2007	148	188	78,7%
Tulassay 2001	192	219	87,7%
Veldhuyzen 2000	172	196	87,8%
Średnio	1018	1207	84,3%

### 10.4.4 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

W szacunkach wykorzystano wartości użyteczności dla stanów zdrowia: choroba wrzodowa i brak choroby wrzodowej dla grupy wiekowej 50-59 lat z publikacji Song 2012 – odpowiednio 0,806 i 0,903. Oszacowanie wartości efektu zdrowotnego w postaci QALY przeprowadzono wykorzystując średni odsetek nowych owrzodzeń po 182 dniach terapii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (patrz tabela poniżej), tj. 3,9%, zakładając, że nowe owrzodzenia pojawiają się liniowo w horyzoncie analizy.

Tabela 104. Odsetek nawrotów owrzodzenia po 182 dniach terapii.

Badanie	Nawroty owrzodzenia		
	n	N	%
Scheiman 2006 VENUS	12	267	4,5%

Scheiman 2006 PLUTO	9	192	4,7%
Cullen 1998	3	83	3,6%
Ekstrom 1996	4	85	4,7%
Hawkey 1998	42	274	15,3%
Scheiman 2011	8	804	1,0%
Yeomans 2008	8	493	1,6%
Średnio	86	2198	3,9%

#### 10.4.5 Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ

W szacunkach wykorzystano wartości użyteczności dla stanów zdrowia: choroba wrzodowa i brak choroby wrzodowej dla grupy wiekowej 50-59 lat z publikacji Song 2012 – odpowiednio 0,806 i 0,903. Oszacowanie wartości efektu zdrowotnego w postaci QALY przeprowadzono wykorzystując średni odsetek wyleczeń po 28 dniach terapii w badaniach klinicznych zidentyfikowanych w przeglądzie systematycznym (patrz tabela poniżej), tj. 75,7%, zakładając, że wyleczenia następują liniowo w horyzoncie analizy.

Tabela 105. Odsetek wyleczeń po 28 dniach terapii.

Badanie	Skuteczność leczenia		
	n	N	%
Goldstein 2007 <sup>13</sup>	100	138	72,5%
Goldstein 2005 <sup>14</sup>	109	138	79,0%
Średnio	209	276	75,7%

#### 10.4.6 Zespół Zollingera-Ellisona

W szacunkach wykorzystano wartości użyteczności dla stanów zdrowia: choroba wrzodowa i brak choroby wrzodowej dla grupy wiekowej 50-59 lat z publikacji Song 2012 – odpowiednio 0,806 i 0,903. Oszacowanie wartości efektu zdrowotnego w postaci QALY przeprowadzono wykorzystując odsetek nowych owrzodzeń po 365 dniach terapii w badaniu Metz 2007,<sup>15</sup> tj. 10,0%, zakładając, że nowe owrzodzenia pojawiają się liniowo w horyzoncie analizy.

### 10.4.7 Przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych

W szacunkach wykorzystano wartości użyteczności dla stanów zdrowia: krwawienie z owrzodzenia żołądka i brak choroby wrzodowej dla grupy wiekowej 50-59 lat z publikacji Erstad 2004 oraz Song 2012 – odpowiednio 0,500 i 0,903. Oszacowanie wartości efektu zdrowotnego w postaci QALY przeprowadzono wykorzystując odsetek nawrotów krwawienia po 28 dniach terapii w badaniu Sung 2009,<sup>16</sup> tj. 1,9%, zakładając, że nawroty krwawienia pojawiają się liniowo w horyzoncie analizy.

## 10.5 Dane kosztowe

Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa oraz sposób podawania i monitorowania leczenia, w analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Uwzględniono zróżnicowany sposób dawkowania oraz różnorodność dostępnych gramatur (przykładowo – w przypadku, w którym dawkowanie wynosiło 40 mg, a dostępne konfekcjonowanie obejmuje postaci 20 mg i 40 mg, średni koszt odzwierciedlał średnią ważoną sprzedażą DDD obu tych postaci leków).

Koszt ezomeprazolu obliczono w oparciu o deklarowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto. Koszt pozostałych PPI wyliczono na podstawie obwieszczenia MZ<sup>5</sup> w sprawie wykazu refundowanych leków oraz danych sprzedażowych NFZ<sup>6</sup> za okres od stycznia do lipca 2014 roku (dane z obwieszczenia MZ ważono udziałem sprzedaży DDD wg danych NFZ). W analizie podstawowej przyjęto średni ważony sprzedażą DDD koszt tych PPI, a w analizie wrażliwości 25 i 75 percentyl tych wartości.

### 10.5.1 Ezomeprazol

Patrz rozdział 2.5.1.1

### 10.5.2 Pantoprazol

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt dawki dobowej pantoprazolu.

Tabela 106. Koszt dawki dobowej pantoprazolu – analiza minimalizacji kosztów.

Dawka dobowa	Koszt dawki dobowej	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
	Analiza podstawowa (średnia ważona)	
20 mg	0,2825	0,6950
20/40 mg	0,2825	0,7627

Analiza wrażliwości		
25 percentyl		
20 mg	0,2829	0,6366
20/40 mg	0,2829	0,6230
75 percentyl		
20 mg	0,2829	0,7891
20/40 mg	0,2829	0,7611

### 10.5.3 Omeprazol

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt dawki dobowej omeprazolu.

Tabela 107. Koszt dawki dobowej omeprazolu – analiza minimalizacji kosztów.

Dawka dobowa	Koszt dawki dobowej	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Analiza podstawowa (średnia ważona)		
10 mg	0,2829	1,3886
10/20 mg	0,2792	0,7554
10/20/40 mg	0,2795	0,7456
Analiza wrażliwości		
25 percentyl		
10 mg	0,2829	1,1196
10/20 mg	0,2827	0,5654
10/20/40 mg	0,2776	0,5554
75 percentyl		
10 mg	0,2829	1,4489
10/20 mg	0,2829	0,8546
10/20/40 mg	0,2829	0,8018

### 10.5.4 Lanzoprazol

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany koszt dawki dobowej lanzoprazolu.

Tabela 108. Koszt dawki dobowej lanzoprazolu – analiza minimalizacji kosztów.

Dawka dobowa	Koszt dawki dobowej	
	Perspektywa NFZ (PLN)	Perspektywa wspólna (PLN)
Analiza podstawowa (średnia ważona)		
15 mg	0,2829	0,8205
15/30 mg	0,2829	0,7993
Analiza wrażliwości		
25 percentyl		
15 mg	0,2829	0,7382
15/30 mg	0,2829	0,7371
75 percentyl		
15 mg	0,2829	0,8446
15/30 mg	0,2829	0,8911

## 10.6 Horyzont analizy

Dla każdej z analizowanych grup wskazań zdefiniowano oddzielny horyzont analizy wynikający bądź z charakterystyki dawkowania opisanego w ChPL, bądź czasu obserwacji w badaniach klinicznych. W tabeli poniżej zestawiono długość horyzontów czasowych dla poszczególnych analizowanych grup wskazań.

Tabela 109. Horyzont analizy minimalizacji kosztów.

Wskazanie	Horyzont analizy (dni)
długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku	365
leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD	28
eradykacja zakażenia <i>Helicobacter Pylori</i> /leczenie choroby wrzodowej związanej z H. Pylori	7
zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ	182
leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ	28
zespół Zollingera-Ellisona	365
przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych	28

## 10.7 Dyskontowanie

Nie było konieczności dyskontowania kosztów ani efektów klinicznych ze względu na horyzont analizy nie dłuższy niż rok.

## 10.8 Analiza wrażliwości

Ze względu na prostą konstrukcję analizy minimalizacji kosztów, jedyną zmienną niepewną jest koszt terapii opcjonalnych. W analizie wrażliwości przeprowadzono symulacje dla dwóch skrajnie alternatywnych wycen kosztów terapii opcjonalnych, tj. przyjęto założenie, że koszty jednostkowe poszczególnych substancji odpowiadają 25 i 75 percentylowi cen obecnie refundowanych preparatów lanzoprazolu, omeprazolu i pantoprazolu. Szczegółowe wartości użyte w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziałach 10.5.2-10.5.4.

Tabela 110. Założenia scenariusza analizy wrażliwości – analiza minimalizacji kosztów.

Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
Koszt terapii opcjonalnej	Średni koszt ważony udziałem rynku	25 percentyl	Szeroki przedział niepewności
		75 percentyl	

## 10.9 Analiza progowa

Biorąc pod uwagę charakter analizy (analiza minimalizacji kosztów), analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (ezomeprazolu), przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero.

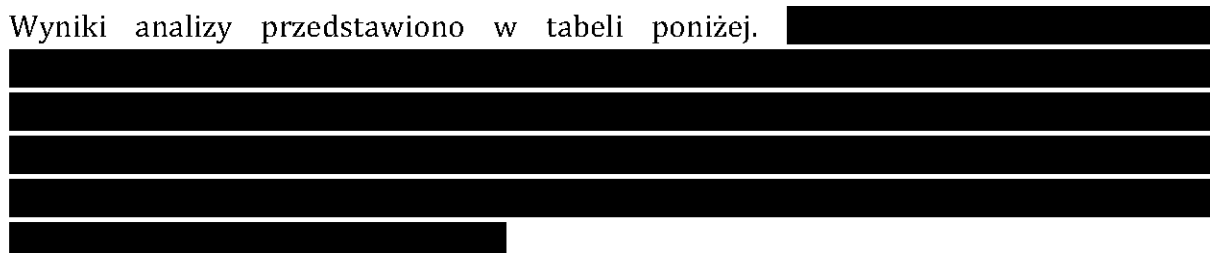
### 10.10 Walidacja modelu

Przeprowadzono walidację wewnętrznej spójności modelu, podstawiając zerowe wartości dla kluczowych zmiennych analizowanych w modelu.

## 11 Wyniki

### 11.1 Długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

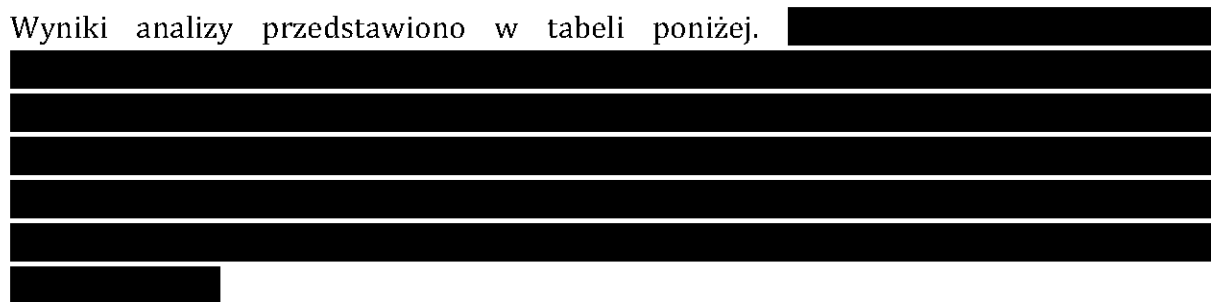
The table content is completely redacted with black bars. The redaction consists of a single row of a long black bar, followed by four rows of shorter black bars, and finally a single row of a long black bar.



PPI	Dawka dobowa	Czas terapii	Koszt terapii		QALY	Koszt/QALY		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 20 mg		Cena progowa ezomeprazol 20 mg	

## 11.2 Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

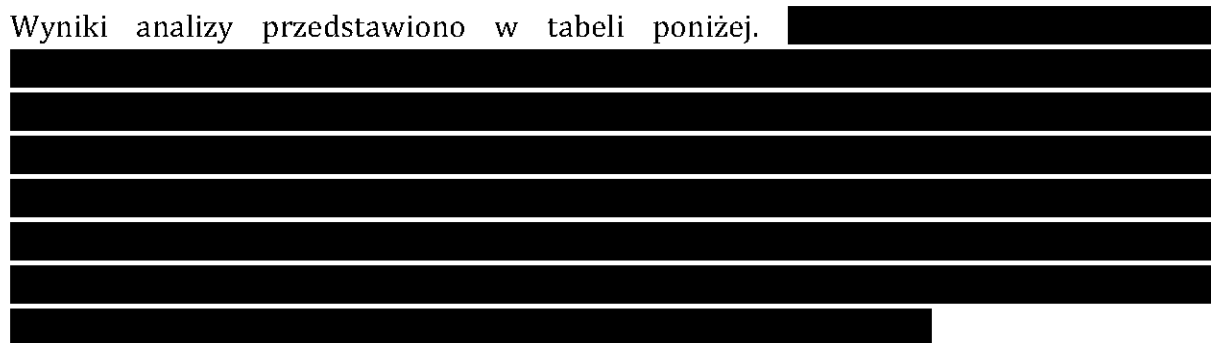
Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and headers.



### **11.3 Eradykacja zakażenia H. Pylori/leczenie choroby wrzodowej związanej z H. Pylori**

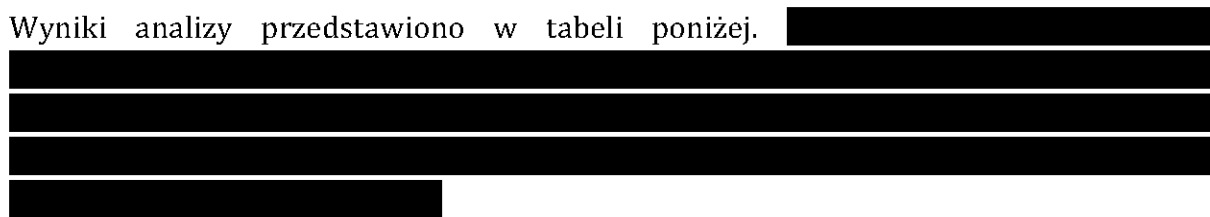
Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and headers.

PPI	Dawka dobowa	Czas terapii	Koszt terapii		QALY	Koszt/QALY		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 20 mg		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 40 mg		Cena progowa ezomeprazol 20 mg		Cena progowa ezomeprazol 40 mg	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 11.4 Zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ

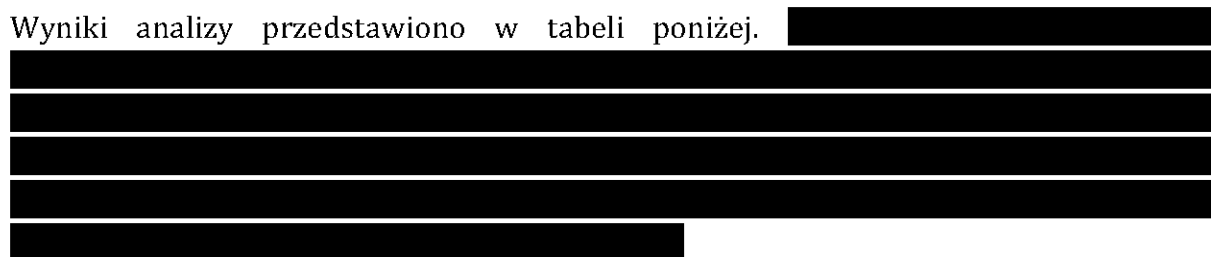
Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

The table content is completely redacted with black bars. The redaction consists of four horizontal bars of varying lengths, covering the entire width of the table area.



## 11.5 Leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

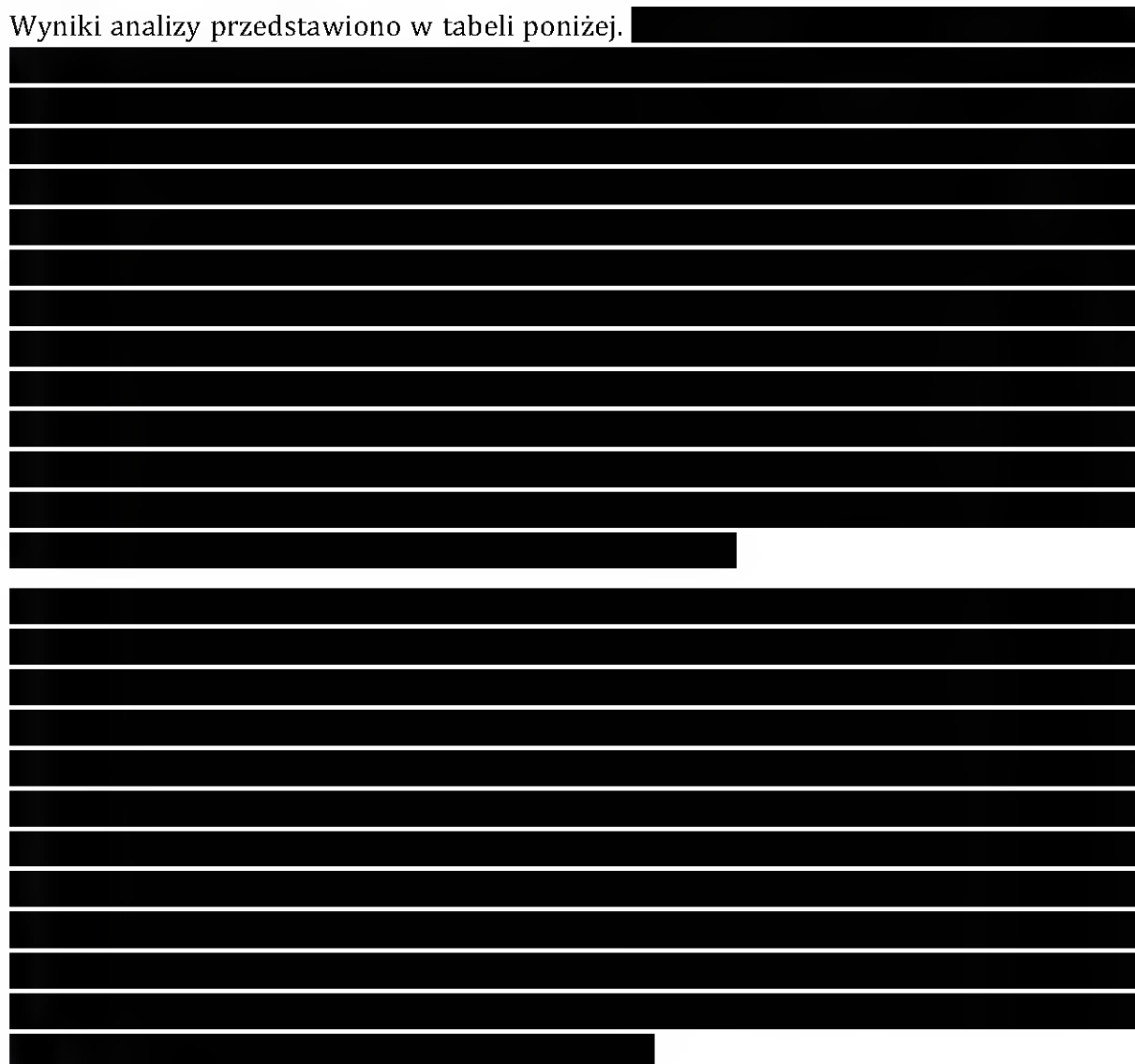
The table content is completely redacted with black bars, making the data unreadable.



PPI	Dawka dobowa	Czas terapii	Koszt terapii		QALY	Koszt/QALY		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 20 mg		Cena progowa ezomeprazol 20 mg	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 11.6 Zespół Zollingera-Ellisona

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

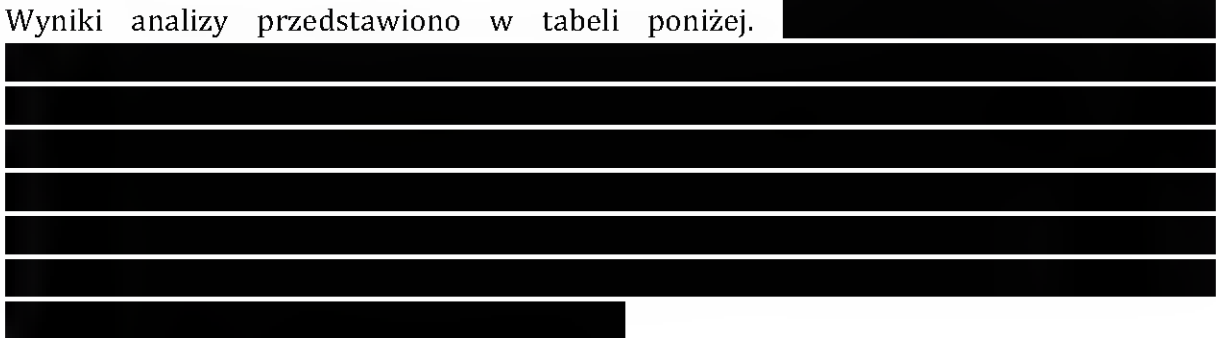


PPI	Dawka dobowa	Czas terapii	Koszt terapii		QALY	Koszt/QALY		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 20 mg		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 40 mg		Cena progowa ezomeprazol 20 mg		Cena progowa ezomeprazol 40 mg	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

PPI	Dawka dobowa	Czas terapii	Koszt terapii		QALY	Koszt/QALY		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 20 mg	Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 40 mg	Cena progowa ezomeprazol 20 mg		Cena progowa ezomeprazol 40 mg	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### **11.7 Przedłużone leczenie po terapii dożylnej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych**

Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.



The table content is completely redacted with black bars.

PPI	Dawka dobowa	Czas terapii	Koszt terapii		QALY	Koszt/QALY		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 20 mg		Koszt inkrementalny vs ezomeprazol 40 mg		Cena progowa ezomeprazol 20 mg		Cena progowa ezomeprazol 40 mg	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 12 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia

Celem analizy było porównanie kosztów ezomeprazolu (Helides®) i refundowanych PPI w zakresie wskazań, dla których nie jest zasadne przeprowadzanie analizy efektywności kosztów ze względu na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo terapii.

Analizę przeprowadzono w następujących grupach wskazań:

- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku,
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku GERD,
- eradykacja zakażenia *Helicobacter Pylori*/leczenie choroby wrzodowej związanej z *H. Pylori*,
- zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ,
- leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ,
- zespół Zollingera-Ellisona (w dwóch wariantach dawkowania – minimalnym i maksymalnym),
- przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Dla każdej z analizowanych grup wskazań zdefiniowano oddzielny horyzont analizy wynikający bądź z charakterystyki dawkowania opisanego w ChPL, bądź czasu obserwacji w badaniach klinicznych. Ze względu na porównywalny profil skuteczności i bezpieczeństwa oraz ten sam sposób podawania i monitorowania leczenia, w analizie uwzględniono jedynie koszty leków. Jednocześnie w analizie uwzględniono zróżnicowany sposób dawkowania oraz różnorodność dostępnych gramatur PPI. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Analiza wykazała, że:

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



## Aneks 1. Wyceny punktów rozliczeniowych oparte na kontraktach NFZ.

Tabela 119. Wycena punktu dla świadczenia: porada specjalistyczna – gastroenterolog.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Wojewódzkie Centrum Medyczne "Dobrzyńska"	290 738,40	9,20
Kujawsko-Pomorski	Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	118 751,60	8,80
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. papieża Jana Pawła II w Zamościu	48 372,00	8,70
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	94 668,00	9,80
Łódzki	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi	47 394,60	8,60
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	220 912,20	9,30
Mazowiecki	Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie	82 060,00	10,00
Opolski	Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	45 891,30	9,10
Podkarpacki	Wojewódzki Szpital Podkarpacki im. Jana Pawła II w Krośnie	156 536,00	8,50
Podlaski	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Białymstoku	209 399,00	9,50
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	174 420,00	8,55
Śląski	Zespół Wojewódzkich Przychodni Specjalistycznych	239 058,00	9,50
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	153 009,00	9,00
Warmińsko-Mazurski	"PRO-MEDICA" w Ełku spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	158 580,00	9,00
Wielkopolski	Poznański Ośrodek Specjalistyczny Usług Medycznych	95 211,00	9,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespólny	126 586,18	8,77
<b>Mediana</b>			<b>9,00</b>

Tabela 120. Wycena punktu dla świadczenia kosztochłonnego: gastroskopia.

Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia	Nazwa świadczeniodawcy	Sumaryczna kwota kontraktu dla produktu	Średnia cena produktu
Dolnośląski	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu	179 998,20	8,20
Kujawsko-Pomorski	Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy	339 838,40	8,80
Lubelski	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie	101 492,55	7,65
Lubuski	Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wlkp. spółka z ograniczoną odpowiedzialnością	105 507,00	9,00
Łódzki	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. Norberta Barlickiego Uniwersytetu Medycznego	130 561,20	7,70
Małopolski	Uniwersyteckie Lecznictwo Szpitalne	173 201,60	8,80
Mazowiecki	centrum onkologii - instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie	259 182,00	9,00
Opolski	Publiczny Samodzielny Zakład Opieki Zdrowotnej Wojewódzkie Centrum Medyczne w Opolu	167 600,00	10,00
Podkarpacki	Szpital Specjalistyczny w Brzozowie Podkarpacki Ośrodek Onkologiczny im. Ks. B. Markiewicza	159 751,20	8,40
Podlaski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych w Białymstoku	216 492,50	8,90
Pomorski	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne	206 190,00	7,11
Śląski	Centrum Onkologii - instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie oddział w Gliwicach	79 847,50	9,50
Świętokrzyski	Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach	181 907,20	8,60
Warmińsko-Mazurski	Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Ministerstwa Spraw Wewnętrznych z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie	104 670,00	9,00
Wielkopolski	Wielkopolskie Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie	79 650,00	9,00
Zachodniopomorski	Samodzielny Publiczny Wojewódzki Szpital Zespolony	156 114,90	8,90
<b>Mediana</b>			<b>8,85</b>

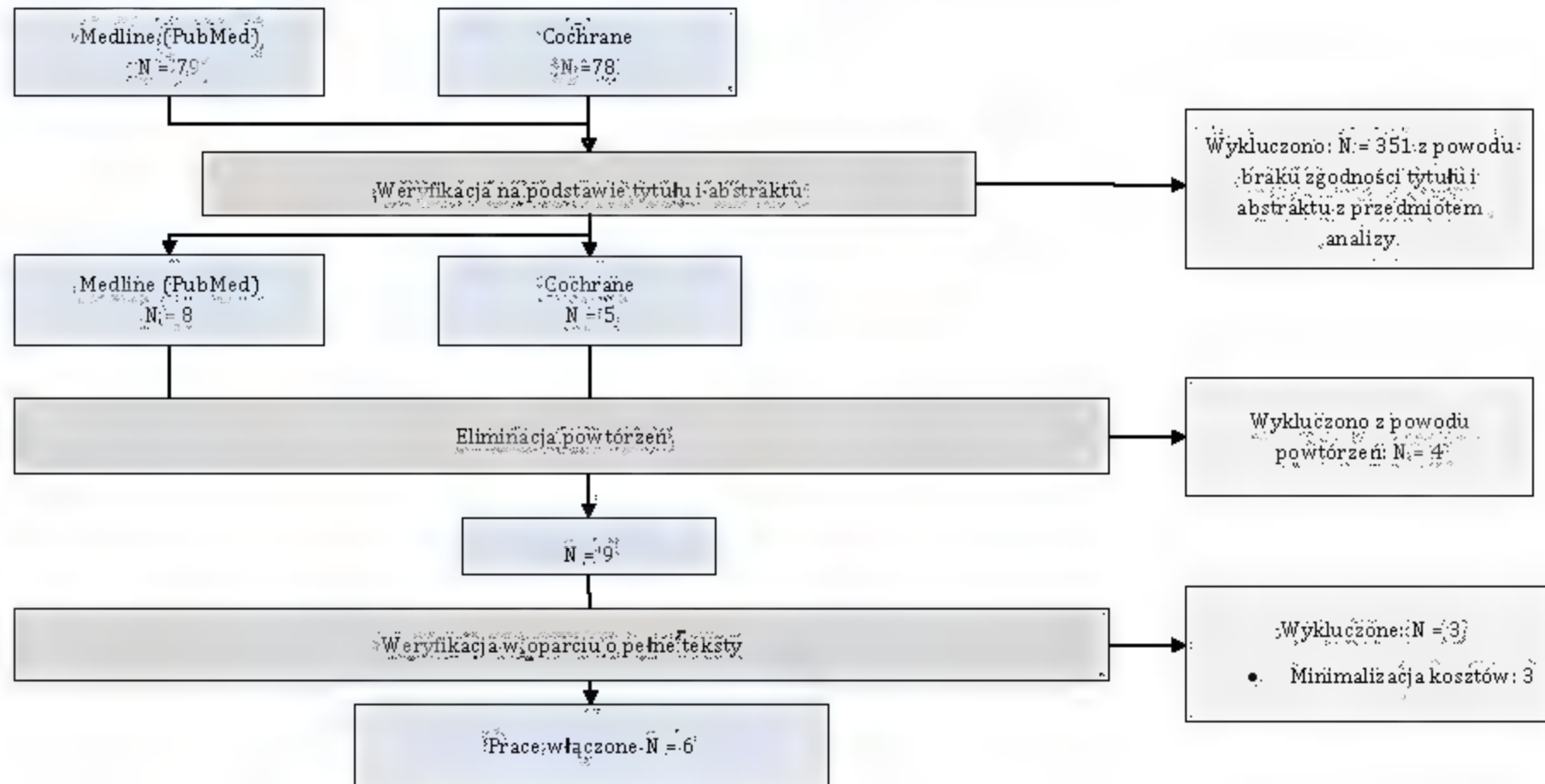
## Aneks 2. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Zgodnie z § 5. ust.1 pkt 3 Rozporządzenia w przeglądzie uwzględniono analizy ekonomiczne, 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 tj. nie zakładano innych niż wskazane w rozporządzeniu kryteriów selekcji tj. selekcjonowano analizy ekonomiczne, 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.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Aneks 3. Selekcja analiz ekonomicznych – diagram QUORUM



## Aneks 4. Przegląd analiz ekonomicznych – prace włączone

Kod badania	Referencje
Lucioni 2005	Lucioni C, Mazzi S, Rossic C. Proton pump inhibitors in acute treatment of reflux oesophagitis : a cost-effectiveness analysis. <i>Clin Drug Investig.</i> 2005;25(5):325-36.
Moayyedi 2010	Moayyedi P, Armstrong D, Hunt RH, Lei Y, Bukoski M, White RJ. The gain in quality-adjusted life months by switching to esomeprazole in those with continued reflux symptoms in primary care: EncompASS--a cluster-randomized trial. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2010 Nov;105(11):2341-6.
Plumb 2005	Plumb JM, Edwards SJ. Cost-effectiveness analysis of proton pump inhibitors compared to omeprazole in the healing of reflux oesophagitis. <i>Journal of Medical Economics.</i> 2002;5:25-38.
Remak 2005	Remák E, Brown RE, Yuen C, Robinson A. Cost-effectiveness comparison of current proton-pump inhibitors to treat gastro-oesophageal reflux disease in the UK. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Oct;21(10):1505-17.
Wahlqvist 2002 (1)	Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease without oesophagitis: comparison of on-demand esomeprazole with conventional omeprazole strategies. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2002;20(4):267-77.
Wahlqvist 2002 (2)	Wahlqvist P, Junghard O, Higgins A, Green J. Cost effectiveness of esomeprazole compared with omeprazole in the acute treatment of patients with reflux oesophagitis in the UK. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2002;20(4):279-87.

## Aneks 5. Przegląd analiz ekonomicznych - prace wyłączone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Hughes 2004	Hughes DA(1), Bodger K, Bytzer P, de Herdt D, Dubois D. Economic analysis of on-demand maintenance therapy with proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2005;23(10):1031-41.	
Kivioja 2004	Kivioja A, Linnosmaa I, Vehviläinen A, Vohlonen I. Cost-minimization analysis of treatment of gastroesophageal reflux disease. Implications of varying holding time on conclusions. <i>Eur J Pharm Sci</i> . 2004 Feb;21(2-3):171-8.	Analiza minimalizacji kosztów
Meineche Schmidt 2004	Meineche-Schmidt V(1), Juhl HH, Østergaard JE, Luckow A, Hvenegaard A. Costs and efficacy of three different esomeprazole treatment strategies for long-term management of gastro-oesophageal reflux symptoms in primary care. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2004 Apr 15;19(8):907-15.	

## Aneks 6. Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Lucioni 2005	Refluksowe zapalenie przełyku	Ezomeprazol (40 mg)	Omeprazol (20 mg)	Ezomeprazol 40 mg raz na dobę jest terapią skuteczniejszą w stosunku do omeprazolu 20 mg raz na dobę (odpowiednio: 88,8% pacjentów wyleczonych vs 82,2%) oraz tańszą (odpowiednio: 164,85€ vs 169,56€).
Moayyedi 2010	Pacjenci w ostrej fazie leczenia refluksowego zapalenia przełyku u których nie uzyskano opanowania objawów przy dotychczas stosowanym schemacie leczenia	Ezomeprazol	Rabeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, omeprazol, ranitydyna (rozważane łącznie)	Ezomeprazol wykazał efektywność kosztową w analizowanym wskazaniu. Średni koszt za QALM wyniósł 763 \$.
Plumb 2005	Pacjenci wymagający leczenia GERD	Ezomeprazol (20 mg)	- Omeprazol (20 mg), - lanzoprazol (30 mg), - pantoprazol (40 mg), - rabeprazol (20 mg).	Ezomeprazol wykazał wyższą efektywność kosztową niż omeprazol w leczeniu GERD, jako lek tańszy i bardziej efektywny. Pozostałe inhibitory pompy protonowej również były efektywne kosztowo w porównaniu do omeprazolu, ale charakteryzowała je mniejsza skuteczność w stosunku do ezomeprazolu. Omeprazol (generyczny) oraz rabeprazol są terapiami dominującymi (tj. generują mniejsze koszty, leczenie zapewnia większą liczbę dni wolnych od objawów oraz uzyskiwane wyższe QALY) w stosunku do pozostałych PPI. Wskaźnik efektywności kosztowej rabeprazolu w porównaniu do omeprazolu wyniósł 3,42 GBP za dzień wolny od zgagi oraz 8308/QALY. Rabeprazol pozostał efektywny kosztowo niezależnie od przyjętego schematu leczenia.
Remak 2005	Pacjenci z refluksiem żołądkowo-przełykowym (GERD)	Ezomeprazol	- Omeprazol, - omeprazol (generyczny), - lanzoprazol, - lanzoprazol (tabl. rozpuszczalne), - rabeprazol.	
Wahlqvist 2002 (1)	Pacjenci z refluksiem żołądkowo-przełykowym (GERD)	Ezomeprazol 20 mg na żądanie (ezo)	- 4-tygodniowe leczenie omeprazolem 20 mg dziennie w przypadku wystąpienia nawrotu (ome-int); - omeprazol 20 mg dziennie po wystąpieniu nawrotu (leczenie kontynuowane po zakończeniu ostrej fazy leczenia) (ome-cont)	W porównaniu z omeprazolem, zarówno w ciągłej (ome-cont), jak i przerywanej (ome-int) terapii, ezomeprazol podawany na żądanie prowadził do uzyskania lepszej efektywności i niższych kosztów: - (ezo) → liczba nawrotów 0,10 oraz koszt 63 GBP; - (ome-int) → liczba nawrotów 0,57-1,12 oraz koszt 75-147 GBP; - (ome-cont) → liczba nawrotów 0,57-0,75 oraz koszt 96-162 GBP.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Wahlqvist 2002 (2)	Pacjenci z potwierdzonym refluksowym zapaleniem przełyku	Ezomeprazol (40 mg)	Omeprazol (20 mg)	Oszczędności kosztowe związane z 8-tygodniową terapią ezomeprazolem wyniosły 1290 GBP w porównaniu do terapii omeprazolem (w kosztach uwzględniono p-ństwo wyleczenia w trakcie 8 tygodni terapii obiema interwencjami). Uwzględniając odsetek pacjentów, u których 8-tygodniowa zakończy się niepowodzeniem, oszczędności te będą jeszcze większe i wyniosą 2064 GBP.

QALM – liczba miesięcy życia skorygowana o jakość; PPI – inhibitor pompy protonowej.



## Aneks 7. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Atay 2011 <sup>17</sup>	Atay J, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Cost analysis of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation management service. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> (2011) 57:14 SUPPL. 1 (E1188).	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
Atay 2012 <sup>18</sup>	Atay J.K, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> (2012) 18:2 (181-184).	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
Cheng 2012 <sup>19</sup>	Cheng JW, Vu H. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders. <i>Clin Ther.</i> 2012 Apr;34(4):766-87.	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii
Marcolino 2014 <sup>20</sup>	Marcolino M, Polanski C.A, Bovendorp A.C.C, Marques N.S, Da Silva L.A, Turquia C.P.B, Ribeiro A.L. Economic evaluation of the new anticoagulant drugs for the prevention of thromboembolic events: A cost-minimization analysis. <i>Global Heart</i> (2014) 9:1 SUPPL. 1 (e63).	brak danych o kosztach i efektach analizowanej technologii

## Aneks 8. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Zgodnie z § 5. ust. 8 Rozporządzenia w przeglądzie badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby, nie zakładano innych niż wskazane w rozporządzeniu kryteriów selekcji tj. selekcjonowano badania pierwotne i wtórne użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby.

GERD

[Redacted]		
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]		
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

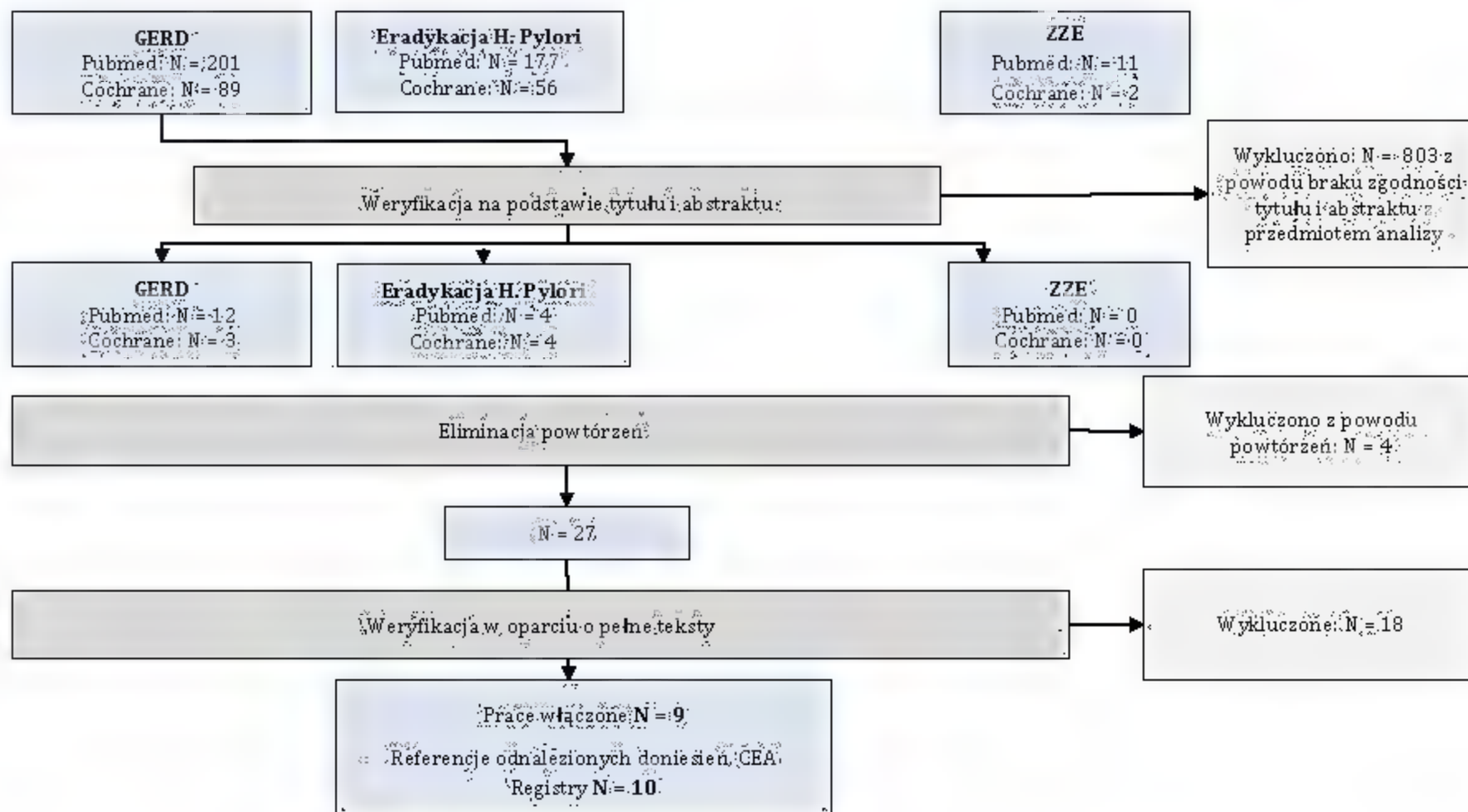
[Redacted]		
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted Title]		
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted Title]		
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

## Aneks 9. Selekcja badań dotyczących użyteczności – diagram QUORUM



## Aneks 10. Przegląd użyteczności – prace włączone

Kod badania	Referencje
Barton 2008	Barton, Pelham M, Barton, Pelham M, Delaney, Brendan C, Moayyedi, Paul, Talley, Nicholas J, Vakil, Nimish B, A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States., <i>Med Decis Making</i> , 2008 Jan-Feb; 28(1):44-55.
Comay 2008	Comay D, Adam V, da Silveira EB, Kennedy W, Mayrand S, Barkun AN. The Stretta procedure versus proton pump inhibitors and laparoscopic Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease: a cost-effectiveness analysis. <i>Can J Gastroenterol</i> . 2008 Jun;22(6):552-8.
Ebell 1997	Ebell MH, Warbasse L, Brenner C. Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study. <i>J Fam Pract</i> . 1997 Jun;44(6):545-55. Erratum in: <i>J Fam Pract</i> 1997 Aug;45(2):169.
El-Dika 2005	El-Dika S, Guyatt GH, Armstrong D, Degl'innocenti A, Wiklund I, Fallone CA, Tanser L, Veldhuyzen van Zanten S, Heels-Ansdell D, Wahlqvist P, Chiba N, Barkun AN, Austin P, Schünemann HJ. The impact of illness in patients with moderate to severe gastro-esophageal reflux disease. <i>BMC Gastroenterol</i> . 2005 Jul 10;5:23.
Erstad 2004	Erstad, Brian L, Erstad, Brian L, Cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy for acute peptic ulcer-related bleeding., <i>Crit Care Med</i> , 2004-Jun; 32(6):1277-83.
Gerson 2000	Gerson, L B, Garber, A, Hornberger, J, Robbins, A S, Triadafilopoulos, G, A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease., <i>Am J Gastroenterol</i> , 2000-Feb; 95(2):395-407.
Gerson 2005	Gerson LB, Ullah N, Hastie T, Triadafilopoulos G, Goldstein M. Patient-derived health state utilities for gastroesophageal reflux disease. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2005 Mar;100(3):524-33.
Ghosthal 2003	Ghoshal, Uday Chand, Aggarwal, Rakesh, Baba, Chalamalasetty Sreenivas, Recurrent duodenal ulcer haemorrhage: a pharmacoeconomic comparison of various management strategies., <i>Expert Opin Pharmacother</i> , 2003-Sep; 4(9):1593-603.
Heudebert 1997	Heudebert, G R, Centor, R M, Marks, R, Wilcox, C M, Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: a cost-utility analysis., <i>Gastroenterology</i> , 1997-Apr; 112(4):1078-86.
Kartman 2004	Kartman B, Gatz G, Johannesson M. Health state utilities in gastroesophageal reflux disease patients with heartburn: a study in Germany and Sweden. <i>Med Decis Making</i> . 2004 Jan-Feb;24(1):40-52.
Moayyedi 2010	Moayyedi, P, The Gain in Quality-Adjusted Life Months by Switching to Esomeprazole in Those With Continued Reflux Symptoms in Primary Care: EncompASS-A Cluster-Randomized Trial., <i>Am J Gastroenterol</i> , 2010-Sep-14.
Ofman 2002	Ofman, Joshua J, Dorn, G H, Fass, R, Fennerty, M B, The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-oesophageal reflux disease., <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2002-Feb; 16(2):261-73.
Pohl 2005	Pohl, H, Finlayson, S R G, Robertson, D J, Sonnenberg, A, Helicobacter pylori-associated ulcer bleeding: should we test for eradication after treatment?, <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2005-Sep-15; 22(6):529-37.
Romagnuolo 2002	Romagnuolo J, Meier MA, Sadowski DC. Medical or surgical therapy for erosive reflux esophagitis: cost-utility analysis using a Markov model. <i>Ann Surg</i> . 2002 Aug;236(2):191-202.
Song 2013	Song HJ, Kwon JW, Kim N, Park YS. Cost Effectiveness Associated with Helicobacter pylori Screening and Eradication in Patients Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and/or Aspirin. <i>Gut Liver</i> . 2013 Mar;7(2):182-9. doi: 10.5009/gnl.2013.7.2.182.
Spiegel 2003	Spiegel, Brennan M R, Dulai, Gareth S, Gralnek, Ian M, Targownik, Laura, The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis., <i>Ann Intern Med</i> , 2003-May-20; 138(10):795-806.
Winstead 2007	Winstead, N S, Wilcox, C M, Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis., <i>Aliment Pharmacol Ther</i> , 2007-Nov-15; 26(10):1371-7.
Xie 2008	Xie F, Luo N, Blackhouse G, Goeree R, Lee HP. Cost-effectiveness analysis of Helicobacter pylori screening in prevention of gastric cancer in Chinese. <i>Int J</i>

	Technol Assess Health Care. 2008 Winter;24(1):87-95.
Xie 2009	Xie, Feng, Blackhouse, Gord, Bowen, James M, Ferrusi, Ilia L, Goeree, Ron, O'Reilly, Daria, Tarride, Jean-Eric, Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing Helicobacter pylori screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada., J Am Coll Radiol, 2009-May; 6(5):317-23.

## Aneks 11. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Bergquist 2013	Bergquist H, Agréus L, Tillander L, Johnsson F, Sörngård H, Sjöstedt S, Hellström PM. Structured diagnostic and treatment approach versus the usual primary care approach in patients with gastroesophageal reflux disease: a cluster-randomized multicenter study. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2013 Aug;47(7):e65-73.	brak wartości użyteczności
Delaney 2008	Delaney, Brendan C, Elliott, Cathy, Ford, Alexander C, Hobbs, F D Richard, Logan, Richard F A, McNulty, Clodna, Moayyedi, Paul, Qume, Michelle, Wilson, Sue, Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). <i>BMJ</i> , 2008-Mar-22; 336(7645):651-4.	brak wartości użyteczności
Gabriel 1994	Gabriel SE, Campion ME, O'Fallon WM. A cost-utility analysis of misoprostol prophylaxis for rheumatoid arthritis patients receiving nonsteroidal antiinflammatory drugs. <i>Arthritis Rheum.</i> 1994 Mar;37(3):333-41.	brak dostępu do pełnego tekstu
Garcia-Altés 2000	García-Altés A, Jovell AJ, Serra-Prat M, Aymerich M. Management of Helicobacter pylori in duodenal ulcer: a cost-effectiveness analysis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2000 Dec;14(12):1631-8.	brak wartości użyteczności
Goeree 2011	Goeree R, Hopkins R, Marshall JK, Armstrong D, Ungar WJ, Goldsmith C, Allen C, Anvari M. Cost-utility of laparoscopic Nissen fundoplication versus proton pump inhibitors for chronic and controlled gastroesophageal reflux disease: a 3-year prospective randomized controlled trial and economic evaluation. <i>Value Health.</i> 2011 Mar-Apr;14(2):263-73.	brak wartości użyteczności
Greenberg 1996	Greenberg PD, Koch J, Cello JP. Clinical utility and cost effectiveness of Helicobacter pylori testing for patients with duodenal and gastric ulcers. <i>Am J Gastroenterol.</i> 1996 Feb;91(2):228-32.	brak wartości użyteczności
Groeneveld 2001	Groeneveld PW, Lieu TA, Fendrick AM, Hurley LB, Ackerson LM, Levin TR, Allison JE. Quality of life measurement clarifies the cost-effectiveness of Helicobacter pylori eradication in peptic ulcer disease and uninvestigated dyspepsia. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2001 Feb;96(2):338-47.	brak wartości użyteczności
Hughes 2005	Hughes DA, Marchetti M, Colombo G. Cost minimization of on-demand maintenance therapy with proton pump inhibitors in nonerosive gastroesophageal reflux disease. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2005 Feb;5(1):29-38.	brak wartości użyteczności
Jonsson 1994	Jönsson B. Economic evaluation of new medical technology. <i>Scand J Gastroenterol Suppl.</i> 1994;201:87-90.	brak dostępu do pełnego tekstu
Jonsson 1996	Jönsson B, Karlsson G. Economic evaluation in gastrointestinal disease. <i>Scand J Gastroenterol Suppl.</i> 1996;220:44-51.	brak dostępu do pełnego tekstu
Kartman 2001	Kartman B. Utility and willingness to pay measurements among patients with gastroesophageal reflux disease. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2001 Aug;96(8 Suppl):S38-43.	brak wartości użyteczności
Mason 2008	Mason JM, Raghunath AS, Hungin AP, Jackson W. Helicobacter pylori eradication in long-term proton pump inhibitor users is highly cost-effective: economic analysis of the HELPUP trial. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2008 Dec 1;28(11-12):1297-303.	brak wartości użyteczności
Nonaka 2013	Nonaka T, Kessoku T, Ogawa Y, Yanagisawa S, Shiba T, Sakaguchi T, Atsukawa K, Takahashi H, Sekino Y, Iida H, Endo H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Maeda S, Nakajima A, Gotoh E, Inamori M. Comparative Study of 2 Different Questionnaires in Japanese Patients: The Quality of Life and Utility Evaluation Survey Technology Questionnaire (QUEST) Versus the Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (FSSG). <i>J</i>	brak wartości użyteczności



	Neurogastroenterol Motil. 2013 Jan;19(1):54-60.	
Phull 1995	Phull PS, Ryder SD, Halliday D, Price AB, Levi AJ, Jacyna MR. The economic and quality-of-life benefits of Helicobacter pylori eradication in chronic duodenal ulcer disease--a community-based study. Postgrad Med J. 1995 Jul;71(837):413-8.	brak wartości użyteczności
Saini 2008	Saini SD, Schoenfeld P, Fendrick AM, Scheiman J. Cost-effectiveness of proton pump inhibitor cotherapy in patients taking long-term, low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention. Arch Intern Med. 2008 Aug 11;168(15):1684-90; discussion 1691.	brak wartości użyteczności
Thijssen 2011	Thijssen AS, Broeders IA, de Wit GA, Draaisma WA. Cost-effectiveness of proton pump inhibitors versus laparoscopic Nissen fundoplication for patients with gastroesophageal reflux disease: a systematic review of the literature. Surg Endosc. 2011 Oct;25(10):3127-34.	brak wartości użyteczności
Zavala-Gonzalez 2014	Zavala-Gonzales MA, Azamar-Jacome AA, Meixueiro-Daza A, Ramos A, J JR, Roesch-Dietlen F, Remes-Troche JM. Validation and diagnostic usefulness of gastroesophageal reflux disease questionnaire in a primary care level in Mexico. J Neurogastroenterol Motil. 2014 Oct 30;20(4):475-82.	brak wartości użyteczności

## Aneks 12. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Tabela 131. Oszacowania użyteczności – choroba refluksowa przełyku.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Referencja
Pacjenci z GERD, którzy nie odpowiadają na leczenie inhibitorami pompy protonowej lub antagonistami receptora H <sub>2</sub>	0,77	Moayyedi 2010 <sup>21</sup>
Przewlekłe objawy GERD	0,885	Ofman 2002 <sup>22</sup>
Staby wynik operacji w celu leczenia GERD	0,95	Gerson 2000 <sup>23</sup>
Umiarkowany do ciężkiego GERD	0,95	Gerson 2000 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Łagodny GERD	0,98	Gerson 2000 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Objawowy GERD	0,94	Comay 2008 <sup>24</sup>
Bez GERD	1,00	Comay 2008 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Codziennie przyjmowanie leków	0,99	Comay 2008 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Objawy refluksu	0,935 (0,91 – 0,97)	Romagnuolo 2002 <sup>25</sup> za: Ethiopia 1998 <sup>26</sup>
GERD z objawami zgagi	RS 0,69 EQ-5D 0,70 TTO 0,88 SG 0,89	Kartman 2004 <sup>27</sup>
Przewlekłe stosowanie omeprazolu	1	Heudebert 1997 <sup>28</sup>
Objawy refluksu z powodu zapalenia przełyku	0,82	Heudebert 1997 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Objawy dyspeptyczne	0,9	Barton 2008 <sup>29</sup>
Pacjenci z samym refluksiem przyjmujący leki	TTO 0,94 SG 0,94	Gerson 2005 <sup>30</sup>
Pacjenci z samym refluksiem nieprzyjmujący leków	TTO 0,90 SG 0,94	Gerson 2005 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem przełyku przyjmujący leki	TTO 0,93 SG 0,96	Gerson 2005 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Pacjenci z wrzodziejącym zapaleniem przełyku nieprzyjmujący leków	TTO 0,87 SG 0,95	Gerson 2005 <sup>Błąd!</sup> Nie zdefiniowano zakładki.
Umiarkowany do ciężkiego GERD	FT 0,67 SG 0,76 HUI 3 0,80	El-Dika 2005 <sup>31</sup>

SG – metoda „loterii” (ang. *standard gamble*), TTO – metoda handlowania czasem (ang. *time-trade-off*), RS – ang. *rating scale*; FT – ang. *feeling thermometer*; HUI 3 – Health Utilities Index 3; EQ-5D – EuroQoL 5 dimensions.

Tabela 132. Oszacowania użyteczności – zakażenie *Helicobacter Pylori*.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Referencja
Infekcja H. Pylori	0,83	Xie 2009 <sup>32</sup>
Brak infekcji H. Pylori	0,83	Xie 2009 <sup>32</sup>
Infekcja H. Pylori	0,9	Xie 2008 <sup>33</sup>
Brak infekcji H. Pylori	1,00	Xie 2008 <sup>33</sup>
Infekcja H. Pylori	0,90	Xie 2008 <sup>34</sup>
Dożywnie stosowanie PPI z powodu infekcji H. Pylori	1	Pohl 2005 <sup>35</sup>
Terapia H. Pylori	1	Ghoshal 2003 <sup>36</sup>

Tabela 133. Oszacowania użyteczności – choroba wrzodowa.

Stan zdrowotny	Wartość użyteczności	Referencja
Wrzody u osób > 60 r.ż.*	0,72	Song 2013 <sup>37</sup>
Wrzody u osób w wieku 50-59 lat*	0,806	Song 2013 <sup>37</sup>
Wrzody u osób w wieku 40-49 lat*	0,889	Song 2013 <sup>37</sup>
Wrzody u osób w wieku 30-39 lat*	0,881	Song 2013 <sup>37</sup>
Bez wrzodu – osoby > 60 r.ż.*	0,824	Song 2013 <sup>37</sup>
Bez wrzodu – osoby w wieku 50-59 lat*	0,903	Song 2013 <sup>37</sup>
Bez wrzodu – osoby w wieku 40-49 lat*	0,931	Song 2013 <sup>37</sup>
Bez wrzodu – osoby w wieku 30-39 lat*	0,937	Song 2013 <sup>37</sup>
Operacja z powodu komplikacji wrzodu	0,99	Ghoshal 2003 <sup>36</sup>
Ciężka dyspepsja z powodu wrzodu	0,87	Ghoshal 2003 <sup>36</sup>
Łagodna dyspepsja z powodu wrzodu	0,92	Ghoshal 2003 <sup>36</sup>
Ambulatoryjne leczenie powikłanego wrzodu z operacją (4 dni OIOM, 10 dni szpital) z powodu dyspepsji	0,979	Ebell 1997 <sup>38</sup>
Ambulatoryjne leczenie powikłanego wrzodu (7 dni) z powodu dyspepsji	0,99	Ebell 1997 <sup>38</sup>
Wrzód trawienny z operacją z powodu perforacji lub krwawienia	0,974	Winstead 2007 <sup>39</sup>
Powikłany wrzód trawienny z 8-dniowym pobytem w szpitalu i dalszym leczeniem ambulatoryjnym	0,98	Winstead 2007 <sup>39</sup>
Powikłany wrzód trawienny z 4-dniowym pobytem w szpitalu i dalszym leczeniem ambulatoryjnym	0,984	Winstead 2007 <sup>39</sup>
Ambulatoryjne leczenie powikłanego wrzodu, który wymaga operacji	0,4642	Erstad 2004 <sup>40</sup>
Ambulatoryjne leczenie powikłanego wrzodu	0,4902	Erstad 2004 <sup>40</sup>
Krwawienie z przewodu pokarmowego wymagające hospitalizacji	0,5	Erstad 2004 <sup>40</sup>
Powikłany wrzód wymagający operacji	0,46	Spiegel 2003 <sup>41</sup>

\* Badanie dotyczyło pacjentów przyjmujących NLPZ lub aspirynę.

## Aneks 13. Tablice trwania życia

Tabela 134. Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie tablic trwania życia z 2013 opublikowanych przez GUS.<sup>9</sup>

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	mężczyźni	kobiety
0	0,00496	0,00418
1	0,00027	0,00026
2	0,00022	0,00019
3	0,00017	0,00013
4	0,00014	0,00010
5	0,00012	0,00009
6	0,00011	0,00008
7	0,00011	0,00008
8	0,00011	0,00008
9	0,00011	0,00009
10	0,00012	0,00010
11	0,00013	0,00011
12	0,00015	0,00013
13	0,00018	0,00015
14	0,00024	0,00018
15	0,00033	0,00021
16	0,00047	0,00023
17	0,00065	0,00025
18	0,00080	0,00026
19	0,00091	0,00025
20	0,00097	0,00024
21	0,00099	0,00023
22	0,00100	0,00022
23	0,00101	0,00022
24	0,00101	0,00022
25	0,00102	0,00023
26	0,00103	0,00024
27	0,00105	0,00026
28	0,00108	0,00027
29	0,00113	0,00030
30	0,00118	0,00032
31	0,00124	0,00034
32	0,00132	0,00037
33	0,00142	0,00041
34	0,00154	0,00045
35	0,00168	0,00050
36	0,00185	0,00055
37	0,00203	0,00061
38	0,00224	0,00069
39	0,00247	0,00077
40	0,00272	0,00086
41	0,00299	0,00097
42	0,00329	0,00109
43	0,00362	0,00122
44	0,00399	0,00138
45	0,00440	0,00155
46	0,00486	0,00174
47	0,00537	0,00195

---

48	0,00595	0,00219
49	0,00659	0,00244
50	0,00729	0,00273
51	0,00805	0,00304
52	0,00887	0,00337
53	0,00976	0,00374
54	0,01070	0,00415
55	0,01170	0,00458
56	0,01277	0,00505
57	0,01390	0,00556
58	0,01509	0,00610
59	0,01635	0,00668
60	0,01768	0,00729
61	0,01906	0,00794
62	0,02050	0,00863
63	0,02200	0,00935
64	0,02355	0,01011
65	0,02517	0,01091
66	0,02686	0,01176
67	0,02865	0,01267
68	0,03056	0,01365
69	0,03262	0,01473
70	0,03489	0,01595
71	0,03741	0,01735
72	0,04022	0,01899
73	0,04337	0,02094
74	0,04689	0,02327
75	0,05084	0,02604
76	0,05523	0,02933
77	0,06008	0,03317
78	0,06542	0,03760
79	0,07124	0,04266
80	0,07755	0,04833
81	0,08436	0,05462
82	0,09166	0,06154
83	0,09949	0,06908
84	0,10785	0,07725
85	0,11678	0,08607
86	0,12633	0,09560
87	0,13650	0,10585
88	0,14737	0,11690
89	0,15899	0,12883
90	0,17131	0,14157
91	0,18456	0,15545
92	0,19857	0,17024
93	0,21336	0,18597
94	0,22890	0,20262
95	0,24522	0,22019
96	0,26228	0,23868
97	0,28008	0,25805
98	0,29860	0,27829
99	0,31781	0,29936
100	0,33768	0,32120

---

## Aneks 14. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11	
	b) analizę wrażliwości,	3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11	
	c) 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?	Aneks 2-7	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1; 3.2; 3.3; 7.1	
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	Nie dotyczy	
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	3.1; 3.2; 3.3; 7.1	
e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2; 6; 10		
f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2; 6; 10		
g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobne arkusze Excel		
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	11	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	11	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	Nie dotyczy	

	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera: a) 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, b) 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; c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?	11 11 11	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	3.1; 3.2; 3.3; 7.1	
8	Czy jeżeli wartości 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?	Aneks 8- 12	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera: a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, b) uzasadnienie zakresów zmienności, c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	2; 6; 10 2; 6; 10 3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11	
18	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach: a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11 3.1; 3.2; 3.3; 7.1; 11	
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	2; 6; 10	
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz 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?	Aneks 8- 12	
	<b>Ogólne adnotacje</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
43	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają: dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji, wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennic two Piśmiennic two	

## Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	13
Tabela 2. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs pantoprazol.....	14
Tabela 3. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs pantoprazol.....	15
Tabela 4. Odsetek wolnych od zgagi – ezomeprazol vs pantoprazol.....	15
Tabela 5. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs pantoprazol.....	15
Tabela 6. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs pantoprazol.....	16
Tabela 7. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs aktywne komparatory lub placebo.....	16
Tabela 8. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs omeprazol.....	17
Tabela 9. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	17
Tabela 10. Odsetek dni i nocy wolnych od zgagi – ezomeprazol vs omeprazol.....	17
Tabela 11. Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs omeprazol.....	18
Tabela 12. Liczba dni do trwałego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs omeprazol.....	18
Tabela 13. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs omeprazol.....	18
Tabela 14. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs omeprazol.....	19
Tabela 15. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ezomeprazol vs omeprazol.....	19
Tabela 16. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	19
Tabela 17. Poszczególne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs omeprazol.....	19
Tabela 18. Wyleczenie zapalenia przełyku potwierdzone endoskopowo – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	21
Tabela 19. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	22
Tabela 20. Ustąpienie objawów* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	22
Tabela 21. Odsetek dni i nocy wolnych od zgagi na podstawie codziennych raportów pacjenta (4-tygodniowy horyzont) – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	22
Tabela 22. Liczba dni do pierwszego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	23
Tabela 23. Liczba dni do trwałego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	23
Tabela 24. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	24
Tabela 25. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	24
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	24
Tabela 27. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	24
Tabela 28. Poszczególne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	24
Tabela 29. Prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 4-tygodniowej terapii inhibitorami pompy protonowej.....	28
Tabela 30. Prawdopodobieństwo wyleczenia nadżerek w wyniku 8-tygodniowej terapii PPI w grupie pacjentów, u których w wyniku 4-tygodniowej terapii nie uzyskano odpowiedzi klinicznej.....	29
Tabela 31. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności.....	30
Tabela 32. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Helides®.....	31



---

Tabela 33. Koszt dawki dobowej pantoprazolu.....	31
Tabela 34. Koszt dawki dobowej omeprazolu.....	32
Tabela 35. Koszt dawki dobowej lanzoprazolu.....	32
Tabela 36. Koszt diagnostyki nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – badanie endoskopowe.....	33
Tabela 37. Koszt wizyt lekarskich.....	33
Tabela 38. Scenariusze analizy wrażliwości – leczenie nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku.....	35
Tabela 39. Założenia analizy probabilistycznej – leczenie nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku.....	35
Tabela 40. Wyniki analizy podstawowej – ezomeprazol vs pantoprazol (horyzont 8-tygodniowy).....	37
Tabela 41. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, ezomeprazol vs pantoprazol (horyzont 8-tygodniowy).....	42
Tabela 42. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, ezomeprazol vs pantoprazol (horyzont 8-tygodniowy).....	42
Tabela 43. Wyniki analizy podstawowej – ezomeprazol vs omeprazol (horyzont 8-tygodniowy).....	44
Tabela 44. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, ezomeprazol vs omeprazol (horyzont 8-tygodniowy).....	49
Tabela 45. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, ezomeprazol vs omeprazol (horyzont 8-tygodniowy).....	49
Tabela 46. Wyniki analizy podstawowej – horyzont 8-tygodniowy.....	51
Tabela 47. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, horyzont 8-tygodniowy.....	56
Tabela 48. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, horyzont 8-tygodniowy.....	56
Tabela 49. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	61
Tabela 50. Utrzymanie remisji – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	62
Tabela 51. Ustąpienie objawów* (6-miesięczna prewencja) – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	62
Tabela 52. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	63
Tabela 53. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	63
Tabela 54. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	63
Tabela 55. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	64
Tabela 56. Poszczególne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	64
Tabela 57. Prawdopodobieństwo utrzymania remisji w wyniku 6-miesięcznej terapii podtrzymującej inhibitorami pompy protonowej.....	69
Tabela 58. Prawdopodobieństwo nawrotu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej.....	70
Tabela 59. Prawdopodobieństwo wyłączenia z leczenia w grupie pacjentów, u których w wyniku 4-tygodniowej terapii nie uzyskano odpowiedzi klinicznej.....	71
Tabela 60. Wartości współczynników wykorzystane w algorytmie wyliczania użyteczności.....	72
Tabela 61. Prawdopodobieństwo ustąpienia zgagi w trakcie 6-miesięcznej terapii podtrzymującej inhibitorami pompy protonowej.....	72

---

---

Tabela 62. Koszt diagnostyki nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku – badanie endoskopowe.....	73
Tabela 63. Scenariusze analizy wrażliwości – leczenie podtrzymujące zapobiegające nawrotom GERD.....	74
Tabela 64. Założenia analizy probabilistycznej – leczenie podtrzymujące zapobiegające nawrotom GERD.....	75
Tabela 65. Wyniki analizy podstawowej – ezomeprazol vs lanzoprazol (horyzont dożywotni).....	77
Tabela 66. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ, horyzont dożywotni.....	82
Tabela 67. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna, horyzont dożywotni.....	82
Tabela 68. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO. ....	86
Tabela 69. Utrzymanie remisji – ezomeprazol vs pantoprazol.....	87
Tabela 70. Ustąpienie objawów* (6-miesięczna prewencja) – ezomeprazol vs pantoprazol.....	87
Tabela 71. Średni stopień nasilenia objawów – ezomeprazol vs pantoprazol.....	88
Tabela 72. Średnie zużycie tabletek przez jednego pacjenta – ezomeprazol vs pantoprazol.....	88
Tabela 73. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs pantoprazol.....	88
Tabela 74. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs pantoprazol.....	89
Tabela 75. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs pantoprazol.....	89
Tabela 76. Liczba dni do pierwszego opanowania objawów GERD* – ezomeprazol vs pantoprazol.....	90
Tabela 77. Liczba dni do trwałego opanowania objawów GERD* – ezomeprazol vs pantoprazol.....	90
Tabela 78. Opanowanie zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	90
Tabela 79. Kontrola zgagi* po 4 tygodniach leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	91
Tabela 80. Kontrola innych objawów* niż zgaga – ezomeprazol vs omeprazol.....	91
Tabela 81. Odsetek dni lub nocy bez zgagi na podstawie codziennych raportów pacjenta – ezomeprazol vs omeprazol.....	91
Tabela 82. Liczba dni do trwałego opanowania zgagi* – ezomeprazol vs omeprazol.....	92
Tabela 83. Eradykacja zakażenia Helicobacter Pylori po tygodniu terapii – ezomeprazol vs omeprazol.....	92
Tabela 84. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs omeprazol.....	93
Tabela 85. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs omeprazol.....	93
Tabela 86. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs omeprazol.....	94
Tabela 87. Poszczególne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs omeprazol.....	94
Tabela 88. Powstawanie wrzodów trawiennych – ezomeprazol vs omeprazol – porównanie pośrednie.....	96
Tabela 89. Wyniki kwestionariusza GSRS – refluks i ból brzucha po 6 miesiącach* – ezomeprazol vs omeprazol.....	96
Tabela 90. Zdarzenia niepożądane ogółem – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – porównanie pośrednie.....	96
Tabela 91. Poważne zdarzenia niepożądane – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – porównanie pośrednie.....	97

---

---

Tabela 92. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ – porównanie pośrednie.....	97
Tabela 93. Powstawanie wrzodów trawiennych w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	98
Tabela 94. Ustąpienie objawów* po 6 miesiącach terapii – ezomeprazol vs placebo.....	98
Tabela 95. Utrzymanie remisji w zakresie objawów* w trakcie 6-miesięcznej terapii – ezomeprazol vs placebo.....	99
Tabela 96. Zdarzenia niepożądane ogółem – ezomeprazol vs placebo.....	100
Tabela 97. Poważne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs placebo.....	100
Tabela 98. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem – ezomeprazol vs placebo.....	100
Tabela 99. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia – ezomeprazol vs placebo.....	100
Tabela 100. Poszczególne zdarzenia niepożądane – ezomeprazol vs placebo.....	101
Tabela 101. Schematy dawkowania testowane w analizie minimalizacji kosztów.....	103
Tabela 102. Wartości użyteczności użyte w analizie ilorazu efektu i kosztu.....	105
Tabela 103. Odsetek eradykacji H. Pylori po 7 dniach terapii.....	106
Tabela 104. Odsetek nawrotów owrzodzenia po 182 dniach terapii.....	106
Tabela 105. Odsetek wyleczeń po 28 dniach terapii.....	107
Tabela 106. Koszt dawki dobowej pantoprazolu – analiza minimalizacji kosztów.....	108
Tabela 107. Koszt dawki dobowej omeprazolu – analiza minimalizacji kosztów.....	109
Tabela 108. Koszt dawki dobowej lanzoprazolu – analiza minimalizacji kosztów.....	110
Tabela 109. Horyzont analizy minimalizacji kosztów.....	110
Tabela 110. Założenia scenariusza analizy wrażliwości – analiza minimalizacji kosztów.....	111
Tabela 111. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku.....	113
Tabela 112. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku.....	115
Tabela 113. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – eradykacja zakażenia H. Pylori/leczenie choroby wrzodowej związanej z H. Pylori.....	117
Tabela 114. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – zapobieganie chorobie wrzodowej związanej z NLPZ.....	119
Tabela 115. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – leczenie choroby wrzodowej związanej z NLPZ.....	121
Tabela 116. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – zespół Zollingera-Ellisona, dawkowanie minimalne.....	123
Tabela 117. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – zespół Zollingera-Ellisona, dawkowanie maksymalne.....	124
Tabela 118. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – przedłużone leczenie po terapii dożylnnej.....	126
Tabela 119. Wycena punktu dla świadczenia: porada specjalistyczna – gastroenterolog.....	129
Tabela 120. Wycena punktu dla świadczenia kosztochłonnego: gastroscopia.....	130
Tabela 121. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – 23.09.2014.....	131
Tabela 122. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 23.09.2014.....	131
Tabela 123. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – 06.10.2014.....	138
Tabela 124. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 06.10.2014.....	138

---

Tabela 125. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – 06.10.2014. ....	138
Tabela 126. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 06.10.2014. ....	139
Tabela 127. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – 06.10.2014. ....	139
Tabela 128. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 06.10.2014. ....	139
Tabela 129. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (Medline) – 06.10.2014. ....	140
Tabela 130. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – 06.10.2014. ....	140
Tabela 131. Oszacowania użyteczności – choroba refluksowa przełyku. ....	146
Tabela 132. Oszacowania użyteczności – zakażenie Helicobacter Pylori. ....	146
Tabela 133. Oszacowania użyteczności – choroba wrzodowa. ....	147
Tabela 134. Prawdopodobieństwo zgonu na podstawie tablic trwania życia z 2013 opublikowanych przez GUS. <sup>9</sup> .....	148

## Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu oparta na metodzie drzewa decyzyjnego.....	27
Rysunek 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku – ezomeprazol vs pantoprazol.....	38
Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ – ezomeprazol vs pantoprazol. ....	39
Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs pantoprazol. ....	39
Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs pantoprazol.....	40
Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs pantoprazol. ....	40
Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs pantoprazol.....	41
Rysunek 8. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku – ezomeprazol vs omeprazol.....	45
Rysunek 9. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ – ezomeprazol vs omeprazol. ....	45
Rysunek 10. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs omeprazol. ....	46
Rysunek 11. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – [ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs omeprazol.....	46
Rysunek 12. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs omeprazol. ....	47
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs omeprazol.....	48
Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku – ezomeprazol vs lanzoprazol. ....	52
Rysunek 15. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	52
Rysunek 16. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego zapalenia przełyku - ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs lanzoprazol.....	53
Rysunek 17. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs lanzoprazol. ....	53
Rysunek 18. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu nadżerkowej postaci refluksowego	

---

zapalenia przełyku – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs lanzoprazol.....	54
Rysunek 19. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs lanzoprazol.....	54
Rysunek 20. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ – krzywa akceptowalności w leczeniu podtrzymującym zapobiegającym nawrotom GERD – ezomeprazol vs lanzoprazol.....	78
Rysunek 21. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy NFZ - ezomeprazol vs lanzoprazol.....	79
Rysunek 22. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu podtrzymującym zapobiegającym nawrotom GERD – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs lanzoprazol.....	79
Rysunek 23. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg) vs lanzoprazol.....	80
Rysunek 24. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – krzywa akceptowalności w leczeniu podtrzymującym zapobiegającym nawrotom GERD – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs lanzoprazol.....	80
Rysunek 25. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wykonanej z perspektywy wspólnej – ezomeprazol (prezentacja 28 x 20 mg oraz 28 x 40 mg) vs lanzoprazol.....	81

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review: proton pump inhibitors (PPIs) for the healing of reflux oesophagitis - a comparison of esomeprazole with other PPIs. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Sep 1;24(5):743-50.

<sup>2</sup> Paulina Wójcik, Dorota Chudziak, Małgorzata Polkowska, Tomasz Macioch, Maciej Niewada. Helides® (esomeprazol). Analiza efektywności klinicznej. HealthQuest. Październik 2014.

<sup>3</sup> Ethiopia A, Gregor JC, Preiksaitis HG, et al. An evaluation of utility measurement in gastroesophageal reflux disease (GERD) [abstract]. *Gastroenterology* 1998; 114:A116.

<sup>4</sup> Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.

<sup>5</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71).

Dostęp on-line: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>.

<sup>6</sup> Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie 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 początku roku do lipca 2014 r.

Dostęp on-line: <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=0&dzialnr=2&artnr=6350>

<sup>7</sup> Zarządzenie Nr 82/2013/DSOZ Prezesa NFZ (zał. 1b oraz zał.7) <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=5843>

<sup>8</sup> <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/11,2014,kategoria.html>

<sup>9</sup> GUS tablice trwania życia w 2013 roku; <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2013-r-,2,8.html>

<sup>10</sup> Ethiopia A, Gregor JC, Preiksaitis HG, et al. An evaluation of utility measurement in gastroesophageal reflux disease (GERD) [abstract]. *Gastroenterology* 1998; 114:A116.

<sup>11</sup> Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. *Pol Arch Med Wewn.* 2010 Jul;120(7-8):276-81.

<sup>12</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>

<sup>13</sup> Goldstein JL, Johanson JF, Hawkey CJ, Suchower LJ, Brown KA. Clinical trial: healing of NSAID-associated gastric ulcers in patients continuing NSAID therapy - a randomized study comparing ranitidine with esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Oct 15;26(8):1101-11.

<sup>14</sup> Goldstein JL, Johanson JF, Suchower LJ, Brown KA. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial. *Am J Gastroenterol.* 2005 Dec;100(12):2650-7.

<sup>15</sup> Metz DC, Sostek MB, Ruszniewski P, Forsmark CE, Monyak J, Pisegna JR. Effects of esomeprazole on acid output in patients with Zollinger-Ellison syndrome or idiopathic gastric acid hypersecretion. *Am J Gastroenterol.* 2007 Dec;102(12):2648-54.

<sup>16</sup> Sung JJ, Barkun A, Kuipers EJ, Mössner J, Jensen DM, Stuart R, Lau JY, Ahlbom H, Kilhamn J, Lind T; Peptic Ulcer Bleed Study Group. Intravenous esomeprazole for prevention of recurrent peptic ulcer bleeding: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009 Apr 7;150(7):455-64.

<sup>17</sup> Atay J, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Cost analysis of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation management service. *Journal of the American College of Cardiology* (2011) 57:14 SUPPL. 1 (E1188).

<sup>18</sup> Atay J.K, Fiumara K, Piazza G, Fanikos J, Goldhaber S.Z. Hospital budget implications of substituting dabigatran for warfarin in an anticoagulation service. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* (2012) 18:2 (181-184).

<sup>19</sup> Cheng JW, Vu H. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for the management of thromboembolic disorders. *Clin Ther.* 2012 Apr;34(4):766-87.

<sup>20</sup> Marcolino M, Polanski C.A, Bovendorp A.C.C, Marques N.S, Da Silva L.A, Turquia C.P.B, Ribeiro A.L. Economic evaluation of the new anticoagulant drugs for the prevention of thromboembolic events: A cost-minimization analysis. *Global Heart* (2014) 9:1 SUPPL. 1 (e63).

<sup>21</sup> Moayyedi, P, The Gain in Quality-Adjusted Life Months by Switching to Esomeprazole in Those With Continued Reflux Symptoms in Primary Care: EncompASS-A Cluster-Randomized Trial., *Am J Gastroenterol*,2010-Sep-14.

<sup>22</sup> Ofman, Joshua J, Dorn, G H, Fass, R, Fennerty, M B, The clinical and economic impact of competing management strategies for gastro-oesophageal reflux disease., *Aliment Pharmacol Ther*,2002-Feb; 16(2):261-73.

<sup>23</sup> Gerson, L B, Garber, A, Hornberger, J, Robbins, A S, Triadafilopoulos, G, A cost-effectiveness analysis of prescribing strategies in the management of gastroesophageal reflux disease., *Am J Gastroenterol*,2000-Feb; 95(2):395-407.



- <sup>24</sup> Comay D, Adam V, da Silveira EB, Kennedy W, Mayrand S, Barkun AN. The Stretta procedure versus proton pump inhibitors and laparoscopic Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux disease: a cost-effectiveness analysis. *Can J Gastroenterol*. 2008 Jun;22(6):552-8.
- <sup>25</sup> Romagnuolo J, Meier MA, Sadowski DC. Medical or surgical therapy for erosive reflux esophagitis: cost-utility analysis using a Markov model. *Ann Surg*. 2002 Aug;236(2):191-202.
- <sup>26</sup> Ethiopia A, Gregor JC, Preiksaitis HG, et al. An evaluation of utility measurement in gastroesophageal reflux disease (GERD) [abstract]. *Gastroenterology* 1998; 114:A116.
- <sup>27</sup> Kartman B, Gatz G, Johannesson M. Health state utilities in gastroesophageal reflux disease patients with heartburn: a study in Germany and Sweden. *Med Decis Making*. 2004 Jan-Feb;24(1):40-52.
- <sup>28</sup> Heudebert, G R, Centor, R M, Marks, R, Wilcox, C M, Choice of long-term strategy for the management of patients with severe esophagitis: a cost-utility analysis., *Gastroenterology*,1997-Apr; 112(4):1078-86.
- <sup>29</sup> Barton, Pelham M, Barton, Pelham M, Delaney, Brendan C, Moayyedi, Paul, Talley, Nicholas J, Vakil, Nimish B, A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States., *Med Decis Making*,2008 Jan-Feb; 28(1):44-55.
- <sup>30</sup> Gerson LB, Ullah N, Hastie T, Triadafilopoulos G, Goldstein M. Patient-derived health state utilities for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2005 Mar;100(3):524-33.
- <sup>31</sup> El-Dika S, Guyatt GH, Armstrong D, Degl'innocenti A, Wiklund I, Fallone CA, Tanser L, Veldhuyzen van Zanten S, Heels-Ansdell D, Wahlqvist P, Chiba N, Barkun AN, Austin P, Schünemann HJ. The impact of illness in patients with moderate to severe gastroesophageal reflux disease. *BMC Gastroenterol*. 2005 Jul 10;5:23.
- <sup>32</sup> Xie, Feng, Blackhouse, Gord, Bowen, James M, Ferrusi, Ilia L, Goeree, Ron, O'Reilly, Daria, Tarride, Jean-Eric, Illustrating economic evaluation of diagnostic technologies: comparing *Helicobacter pylori* screening strategies in prevention of gastric cancer in Canada., *J Am Coll Radiol*,2009-May; 6(5):317-23.
- <sup>33</sup> Xie, Feng, Blackhouse, Gord, Goeree, Ron, Lee, Hin-Peng, Luo, Nan, Cost-effectiveness analysis of *Helicobacter pylori* screening in prevention of gastric cancer in Chinese., *Int J Technol Assess Health Care*,2008; 24(1):87-95.
- <sup>34</sup> Xie, Feng, Lee, Hin-Peng, Luo, Nan, Cost effectiveness analysis of population-based serology screening and (13)C-Urea breath test for *Helicobacter pylori* to prevent gastric cancer: a markov model., *World J Gastroenterol*,2008-May-21; 14(19):3021-7.

- <sup>35</sup> Pohl, H, Finlayson, S R G, Robertson, D J, Sonnenberg, A, Helicobacter pylori-associated ulcer bleeding: should we test for eradication after treatment?, *Aliment Pharmacol Ther*,2005-Sep-15; 22(6):529-37.
- <sup>36</sup> Ghoshal, Uday Chand, Aggarwal, Rakesh, Baba, Chalamalasetty Sreenivas, Recurrent duodenal ulcer haemorrhage: a pharmacoeconomic comparison of various management strategies., *Expert Opin Pharmacother*,2003-Sep; 4(9):1593-603.
- <sup>37</sup> Song, Hyun Jin, Kim, Nayoung, Kwon, Jin-Won, Park, Young Soo, Cost Effectiveness Associated with Helicobacter pylori Screening and Eradication in Patients Taking Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and/or Aspirin., *Gut Liver*,; 7(2):182-9.
- <sup>38</sup> Ebell, M H, Brenner, C, Warbasse, L, Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study., *J Fam Pract*,1997-Jun; 44(6):545-55.
- <sup>39</sup> Winstead, N S, Wilcox, C M, Erythromycin prior to endoscopy for acute upper gastrointestinal haemorrhage: a cost-effectiveness analysis., *Aliment Pharmacol Ther*,2007-Nov-15; 26(10):1371-7.
- <sup>40</sup> Erstad, Brian L, Erstad, Brian L, Cost-effectiveness of proton pump inhibitor therapy for acute peptic ulcer-related bleeding., *Crit Care Med*,2004-Jun; 32(6):1277-83.
- <sup>41</sup> Spiegel, Brennan M R, Dulai, Gareth S, Gralnek, Ian M, Targownik, Laura, The cost-effectiveness of cyclooxygenase-2 selective inhibitors in the management of chronic arthritis., *Ann Intern Med*,2003-May-20; 138(10):795-806.