



IGNORANTIA NOCET

Sirturo[®] (bedakilina) jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:

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

Przygotowano dla:

Janssen –Cilag Polska Sp. z o. o.

Warszawa, 3 grudnia 2014 r.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	8
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	12
2. Strategia analityczna.....	13
3. Perspektywa	14
4. Horyzont czasowy	14
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	15
5.1. Skuteczność kliniczna	15
5.2. Profil bezpieczeństwa	16
6. Technika analityczna.....	17
7. Analiza kosztów.....	18
7.1. Koszt leków.....	19
7.1.1. Dawkowanie leków.....	19
7.1.2. Ceny leków	19
7.2. Koszt hospitalizacji.....	20
8. Modelowanie.....	21
8.1. Struktura modelu.....	21
8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	24
8.2.1. Stan konwersja.....	24
8.2.2. Stan zgon.....	27

8.3. Jakość życia.....	28
8.3.1. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w analizie ekonomicznej.....	28
8.3.2. Ocena jakości życia na podstawie przeglądu systematycznego wykonanego w <i>Analizie klinicznej</i>	28
8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa	28
8.4. Założenia i dane wejściowe.....	30
8.5. Dyskontowanie.....	31
8.6. Walidacja modelu.....	31
9. Wyniki analizy.....	31
9.1. Analiza kosztów-użyteczności.....	31
9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	33
10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	35
11. Analiza progowa.....	41
12. Ograniczenia i założenia	45
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	46
14. Dyskusja	47
15. Załączniki	49
15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu	49
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu	49
15.1.2. Strategia wyszukiwania	49

15.1.3. Selekcja badań.....	50
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia w populacji generalnej odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	51
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	52
15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia w populacji generalnej.....	53
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia w populacji generalnej.....	53
15.2.2. Strategia wyszukiwania	54
15.2.3. Selekcja badań.....	54
15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia w populacji generalnej odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	56
15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia w populacji generalnej ..	56
15.3. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	57
15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	57
15.3.2. Strategia wyszukiwania	58
15.3.3. Selekcja badań.....	59
15.3.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	60
15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej...	63
15.5. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	64
16. Spis tabel	68
17. Spis rysunków	70

18. Bibliografia.....	71
------------------------------	-----------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AW	jednokierunkowa analiza wrażliwości
BED	bedakilina
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
COMP	ang. <i>Committee for Orphan Medicinal Products</i> – Komitet ds. Sierocych Produktów Leczniczych
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IS	istotność statystyczna
MDR	ang. <i>multidrug-resistant</i> – wielolekooporność
MDR-TB	ang. <i>multidrug-resistant tuberculosis</i> – gruźlica wielolekooporna
MZ	Minister Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	placebo
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
SZP	leczenie szpitalne
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce bedakiliny (Sirturo®) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego *Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny* (zwanego dalej *Programem lekowym*).

METODYKA

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

W analizie porównano bedakilinę w skojarzeniu ze schematem podstawowym z komparatorem, wybranym zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. Nr 122, poz. 696, dalej zwaną *Ustawą o refundacji*) oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań* (zwanym dalej *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*), tj. podstawowym schematem leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego.

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w jednostkach QALY (ang. *quality-adjusted life years*), w analizie ekonomicznej oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Zastosowanie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*. Zgodnie z wymogami określonymi w ww. *Rozporządzeniu* oraz *Wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych* (zwanym dalej *Wytycznymi AOTM*) dodatkowo opracowano analizę kosztów - konsekwencji.

Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Odnaleziono badania, w których bezpośrednio porównano bedakilinę jako element odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia (BED) vs schemat wielolekowy nie uwzględniający bedakiliny (PLC – placebo, w badaniach było stosowane do zaślepienia próby). Dla uproszczenia w tabelach i opisach do oznaczeń ramienia ocenianej interwencji i komparatora używano skrótów BED (bedakilina) i PLC (placebo), jednak zawsze należy mieć na uwadze, że interwencje te były podawane w skojarzeniu ze schematem podstawowym.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa otrzymany od Zamawiającego. W modelu Markowa dostosowano dane kosztowe oraz komparatory do warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. Za miarę korzyści zdrowotnych w tym modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Do wyznaczenia QALY skorzystano z danych o użyteczności stanów zdrowia oszacowanych za pomocą metod zalecanych w *Wytocznych AOTM*.

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta (tj. średni koszt leczenia chorych) oszacowano na podstawie informacji otrzymanych od eksperta klinicznego. Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie Zarządzenia nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Cenę jednostkową bedakiliny uzyskano od Zamawiającego.

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

W analizie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (tożsamej z perspektywą wspólną) uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztów: koszty bedakiliny, koszty hospitalizacji.

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

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

WYNIKI

Średnia długość życia chorych skorygowana jego jakością w uwzględnionym horyzoncie czasowym oszacowana w modelu wynosi █████ QALY w ramieniu BED oraz █████ QALY w ramieniu PLC.

Wyniki analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (tożsamej z perspektywą wspólną)

Średni koszt (wynikający z całkowitych kosztów różniących leczenia) ponoszony przez płatnika na leczenie jednego chorego BED wynosi █████ PLN, a PLC █████. PLN. Różnica w kosztach wynosi █████. PLN na korzyść BED.

████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████
████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████

Wyniki przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (z perspektywy płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną) wskazują, że wnioskowanie z analizy dla porównania BED vs PLC nie zmienia się przy zmianie jakiegokolwiek parametru analizy. Wynik porównania cechuje się umiarkowaną wrażliwością na zmianę stóp dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych. Świadczy to o stabilności wyników modelowania.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu BED zamiast PLC jest tańsze, co wynika z różnic w kosztach hospitalizacji ocenianych schematów postępowania terapeutycznego. Ponadto, zastosowanie u chorych BED wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują █████ roku życia w pełnym zdrowiu). Tym samym wnioskowana technologia jest interwencją dominującą.

Finansowanie bedakiliny jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego przyczyni się do zwiększenia spektrum terapeutycznego w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc i tym samym umożliwi specjalistom w tej dziedzinie wybór terapii najkorzystniejszej dla określonego chorego. Odpowiednio dobrana terapia do określonego stanu klinicznego chorego przyczyni się do zwiększenia skuteczności jej

leczenia, a tym samym do poprawy sytuacji chorych, wzrostu ich jakości życia, skrócenia długości hospitalizacji i tym samym obniżenia kosztów terapii.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Analiza została przygotowana w celu określenia opłacalności stosowania w Polsce bedakiliny (Sirturo[®]) jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc, finansowanego w *Wykazie leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjnej leki dostępne w ramach programu lekowego *Leczenie wielolekoopornej gruźlicy płuc z zastosowaniem bedakiliny* (zwanego dalej *Programem lekowym*). Obecnie bedakilina nie jest finansowana przez płatnika publicznego.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli chorzy na wielolekooporną gruźlicę płuc (ang. *multidrug-resistant tuberculosis* – MDR-TB);

Interwencja:

- ⊕ bedakilina (BED), dawkowanie:
 - ⊙ tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę;
 - ⊙ tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami);
 - ⊙ w skojarzeniu, co najmniej z 3 produktami leczniczymi, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*;

Komparatory:

- ⊕ podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego (PLC),

Wyniki: efekty zdrowotne mierzono za pomocą:

- ⊕ lata życia skorygowane o jakość,
 - ⊕ kosztów interwencji medycznych wyrażonych w polskich złotych (PLN).
-

Z uwagi na fakt, że bedakilina jest zawsze stosowana w skojarzeniu z co najmniej trzema produktami leczniczymi z podstawowego schematu leków przeciwgruźliczych, w dalszej części dokumentu przyjęto uproszczenie, w którym pod pojęciem bedakiliny (BED) rozumiano bedakilinę w skojarzeniu z co najmniej trzema produktami leczniczymi, na które wyizolowany od chorego patogen wykazał wrażliwość *in vitro*, z wyjątkiem sytuacji, w których wyraźnie zaznaczono, że odnosimy się wyłącznie do substancji bedakilina.

Komparator, tj. podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych (bez BED) oznaczono skrótem PLC, ze względu na przyjęcie takiego oznaczenia w badaniach klinicznych (placebo stosowane było w badaniach w celu zaślepienia).

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc [8].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w części *Analizy problemu decyzyjnego w Analizie klinicznej* [8]. W *Analizie klinicznej* jako komparator dla bedakiliny wskazano podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na modelu dostarczonym przez Zamawiającego (model został dostosowany do wyników przeglądu systematycznego do skuteczności i bezpieczeństwa oraz uwzględniono w nim ceny technologii medycznych stosowanych w analizowanym wskazaniu i uwarunkowania systemowe w Polsce), w którym uwzględniono wyniki porównania dla BED względem podstawowego schematu leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu indywidualnie dobieranym dla chorego stosowanych w Polsce w leczeniu dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* [8] oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości. Dla wyników wszelkich

wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu)*, dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

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

4. Horyzont czasowy

Zgodnie w *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM)* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta [1, 27].

W związku z tym, że gruźlica jest chorobą uleczalną, a głównym czynnikiem generującym koszty jest czas spędzony przez chorego w szpitalu, w analizie ekonomicznej nie było konieczności uwzględniania dożywotniego horyzontu czasowego. Przyjęto, w oparciu o istotny statystycznie punkt końcowy (w odnalezionych badaniach klinicznych) czas do konwersji posiewu płwociny, 20 letni horyzont czasowy. Na podstawie analizy krzywych prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny u chorych na gruźlicę ustalono, że

większość chorych w tym czasie zakończy leczenie. Po okresie równym 20 lat odsetek chorych w stanie BRAK KONWERSJI wyniósł 0,4% w ramieniu BED oraz 0,9% w ramieniu PLC. Należy zauważyć, że 20 letni horyzont czasowy jest zapewne zbyt długi, co wynika z tego, że konieczne było ekstrapolowanie danych z badania, przez co krzywe prawdopodobieństwa konwersji posiewu plwociny wygasają powoli. Dożywotni horyzont czasowy nie jest konieczny w niniejszej analizie, ponieważ koszty różniące występują tylko w trakcie leczenia.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Dla uproszczenia w tabelach i opisach do oznaczeń grupy badanej i kontrolnej używano skrótów BED (bedakilina) i PLC (placebo), jednak zawsze należy mieć na uwadze, że interwencje te były podawane w skojarzeniu ze schematem podstawowym.

W porównaniu bezpośrednim BED z komparatorem skuteczność terapii była oceniana na podstawie badań klinicznych dla następujących punktów końcowych:

- ⊗ czas do konwersji posiewu plwociny (uzyskania ujemnego wyniku na obecność szczepów prątków gruźlicy – określany za pomocą systemu hodowli komórek MGIT (ang. *Mycobacteria Growth Indicator Tube* – próbówka wskaźnikowa do oznaczenia tempa wzrostu prątków):
 - ⊗ część 1. badania C208¹: po 8 tyg. i po 24 tyg.;
 - ⊗ część 2. badania C208²: po 24 tyg. i po 72 tyg.;
- ⊗ odsetek chorych, u których nastąpiła konwersja posiewu plwociny:
 - ⊗ część 1. badania C208: po 8 tyg., po 24 tyg. i po 104 tyg.;
 - ⊗ część 2. badania C208: po 24 tyg., 72 tyg. i po 120 tyg.;
- ⊗ wyleczenie po 120 tyg. (część 2. badania C208);
- ⊗ uzyskanie ujemnego wyniku w rozmazie na prątki kwasooporne po 4 i po 8 tyg. (część 1. badania C208).

¹ Przedstawiona w publikacjach *Diacon 2009* [67] i *Diacon 2012* [7] oraz *danych NIH* [20]

² Przedstawiona w publikacji *Diacon 2014* [5] i *danych NIH* [20]

Spośród powyższych, czas do konwersji posiewu plwociny (we wszystkich okresach obserwacji i badaniach), odsetek chorych, u których wystąpiła konwersja posiewu plwociny (część 1. badania C208 po 8 tyg., część 2. badania C208 po 24 i po 120 tyg.), okazały się punktami różniącymi porównywane interwencje w sposób istotny statystycznie.

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

- ⊕ czas do konwersji posiewu plwociny.

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa bedakiliny podawanej w skojarzeniu ze standardową terapią przeciwgruźliczą w leczeniu MDR-TB w porównaniu z placebo z tą terapią została przeprowadzona w ramach *Analizy klinicznej* [8] na podstawie badania randomizowanego, podwójnie zaślepionego C208 (część 1. i część 2.).

Analiza wyników badania C208 wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania zgonów w czasie 120 tygodni trwania leczenia, jednakże różnicy tej nie odnotowano w czasie 96 tygodni obserwacji po 8-tygodniowym podawaniu BED. Analiza uwzględniająca również zgony chorych, którzy przedwcześnie przerwali udział w badaniu, wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść BED. Zgony nie były jednak związane z leczeniem BED.

Z przeprowadzonej analizy wynika także, że biorąc pod uwagę wszystkie zdarzenia niepożądane raportowane podczas 24-tygodniowego okresu leczenia w części 2. badania C208 istotnie częściej raportowano u chorych stosujących BED zaburzenia układu nerwowego ogółem, w tym również ból głowy, natomiast statystycznie rzadziej występował szum w uszach oraz biegunka w porównaniu do grupy przyjmującej placebo.

Wykazano, że w grupie badanej istotnie częściej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem po 24-tygodniowym leczeniu BED w porównaniu do grupy kontrolnej, jednakże tej różnicy nie obserwowano po 120. tygodniach trwania badania. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w występowaniu poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Na podstawie analizy stwierdzono istotnie rzadsze występowanie infekcji wirusowych, szumu w uszach, biegunki oraz dyspepsji (jako innych niż ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem) w grupie badanej, w porównaniu do grupy kontrolnej.

Jednakże zaobserwowano większą częstość występowania zdarzeń w grupie bedakiliny w przypadku następujących, innych niż ciężkie zdarzeń niepożądanych: zmęczenie, zapalenie nosogardzieli oraz wzrost stężenia transaminaz raportowane w 120-tygodniowym okresie trwania badania, a także nudności raportowane podczas 8. 96. i 104-tygodniowego okresu obserwacji (istotnych różnic częstości występowania zapalenia nosogardzieli nie obserwowano po 104 tygodniach obserwacji, natomiast istotnej różnicy w występowaniu nudności nie obserwowano w przypadku okresu obserwacji wynoszącego 120 tygodni).

Należy mieć na uwadze, że najbardziej istotne są wyniki dla okresu leczenia bedakiliną/placebo w skojarzeniu ze standardowym schematem leków (8 tyg. dla części 1. i 24 tygodnie dla części 2. badania C208). Wyniki dla dłuższych okresów obserwacji dotyczą także przyjmowania przez chorych jedynie schematu podstawowego i nie jest wiadome, w jakim stopniu odzwierciedlają one profil bezpieczeństwa bedakiliny/placebo.

Podsumowując, na podstawie danych z badania C208 można przypuszczać, że profile bezpieczeństwa BED w skojarzeniu z terapią podstawową i standardowego sposobu leczenia gruźlicy wielolekoopornej są porównywalne (dodanie BED do schematu standardowego nie pogarsza bezpieczeństwa terapii).

Na tej podstawie w niniejszej analizie założono, że BED i PLC mają w leczeniu dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc porównywalny profil bezpieczeństwa.

6. Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorami oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA, ang. *cost-utility analysis*). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*³ (Dz. U. Nr 122, poz. 696) oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* [27, 31].

³ Zwanej dalej *Ustawą o refundacji*

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytocznymi AOTM* [1, 27], przeprowadzona została również analiza **kosztów i konsekwencji** (CCA, ang. *cost-consequences analysis*).

7. Analiza kosztów

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

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

W analizie ekonomicznej rozważano uwzględnienie następujących kategorii kosztowych, jako potencjalnie najistotniejszych z punktu widzenia oceny opłacalności stosowania technologii medycznych: koszt leku, koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego*, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych oraz koszt hospitalizacji.

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

- ⊕ koszty leku BED;
- ⊕ koszty hospitalizacji.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne. Uwzględnione koszty różniące pokrywane będą przez płatnika publicznego – stąd perspektywa płatnika publicznego tożsama jest z perspektywą wspólną.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt podania leku, koszt kwalifikacji chorego do *Programu lekowego*, koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia oraz koszt leczenia zdarzeń i działań niepożądanych uznano za nieróżniące zaliczając je do kategorii kosztów hospitalizacji. Należy, zwrócić uwagę na fakt, że chory w analizowanym wskazaniu przebywa w szpitalu i wszystkie koszty zużycia technologii medycznych wynikającej z dynamiki choroby oraz monitorowania i diagnostyki rozliczane są w ramach hospitalizacji. Z

tego powodu koszty te nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach.

Wycenę zasobów opieki zdrowotnej (kosztów jednostkowych) przeprowadzono na podstawie odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ [34]. Cenę jednostkową bedakiliny uzyskano od Zamawiającego [4].

7.1. Koszt leków

7.1.1. Dawkowanie leków

BEDAKILINA

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było wyznaczenie dawki leku. Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Sirturo[®]* [2] określono, że w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc bedakilina podawana jest w dawce:

- tygodnie 1-2: 400 mg (4 tabletki po 100 mg) raz na dobę;
- tygodnie 3-24: 200 mg (2 tabletki po 100 mg) trzy razy w tygodniu (z co najmniej 48-godzinnym odstępem pomiędzy dawkami).

7.1.2. Ceny leków

BEDAKILINA

Obecnie lek nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego [23]. Niniejsza analiza dotyczy opłacalności stosowania BED jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności leki dostępne w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.4. Rozważono poziom odpłatności leku, zgodny z zapisami *Ustawy o refundacji*, tj. lek wydawany bezpłatnie [31].

Cenę zbytu netto BED otrzymano od Zamawiającego, wynosi ona XXXXXXXXXX. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz limit finansowania (biorąc pod uwagę finansowanie w odrębnej grupie limitowej) [31].

Wartości poszczególnych cen leku prezentuje tabela poniżej.

Tabela 1.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Limit finansowania	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy
BED	████████	████████	████████	████████	████

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych od Zamawiającego [4]

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz ceny leku wyznaczono koszt jednostkowy leków w cyklu (cykl 4 - tygodniowy). Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

Substancja	Koszt w pierwszym cyklu	Koszt w cyklach 5-6
	perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną	perspektywa płatnika publicznego tożsama z perspektywą wspólną
BED	████████	████████

Źródło: opracowanie własne

7.2. Koszt hospitalizacji

Na podstawie opinii eksperta klinicznego cały proces leczenia w Polsce odbywa się w warunkach szpitalnych (chorzy są hospitalizowani) [24]. Na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ 89/2013/DSOZ jeden osobodzień hospitalizacji w ramach produktu 5.52.01.0001459 *Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy – leczenie długoterminowe* ma wartość 5 punktów [34]. Cenę punktu dla hospitalizacji przyjęto na podstawie Informatora o umowach NFZ [13] (52 PLN). Koszt hospitalizacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3.
Koszt hospitalizacji w analizowanym wskazaniu

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Koszt punktu SZP* (PLN)	Koszt tygodniowy (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
5.52.01.0001459	Gruźlica wielolekooporna, mykobakteriozy - leczenie długoterminowe	5	52	1 820	7 280

*SZP leczenie szpitalne

Źródło: opracowanie własne

8. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania BED vs PLC w rozpatrywanym wskazaniu skonstruowano niejednorodny model Markowa. Na podstawie danych z badania C208 stwierdzono, że prawdopodobieństwo konwersji posiewu płwociny nie jest stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modelu niejednorodnego, a więc takiego, w którym macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu, jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorego.

8.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w 20-letnim horyzoncie czasowym. Na podstawie analizy prawdopodobieństwa konwersji płwociny oceniono, że po okresie równym 20 lat odsetek chorych w stanie BRAK KONWERSJI wyniósł 0,4% w ramieniu BED oraz 0,9% w ramieniu PLC. Odsetek chorych w stanie ZGON wyniósł ok. 52% w ramieniu BED oraz ok. 64% w ramieniu PLC. Należy zauważyć, że różnice w jakości życia i kosztach zależą głównie od liczby chorych w stanie BRAK KONWERSJI, gdyż decyduje to o długości leczenia. Odsetki te są zbliżone, co oznacza, że jakość życia i koszty w dłuższym horyzoncie czasowym w obu ramionach nie będą się istotnie różniły i można je pominąć. Ponadto, ze względu na dyskontowanie, wpływ na wynik będzie dodatkowo zmniejszony. Z tego powodu przyjęto więc czas modelowania równy 260 cyklom, co przekłada się na 20-letni horyzont czasowy (przy czym 1 rok to 364 dni⁴), pomimo, że w obu ramionach przeżycie wyniosło ok. 36-48%. Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2013.

W modelu uwzględniono cztery stany:

1. BRAK KONWERSJI,
2. KONWERSJA,
3. KONIEC LECZENIA,

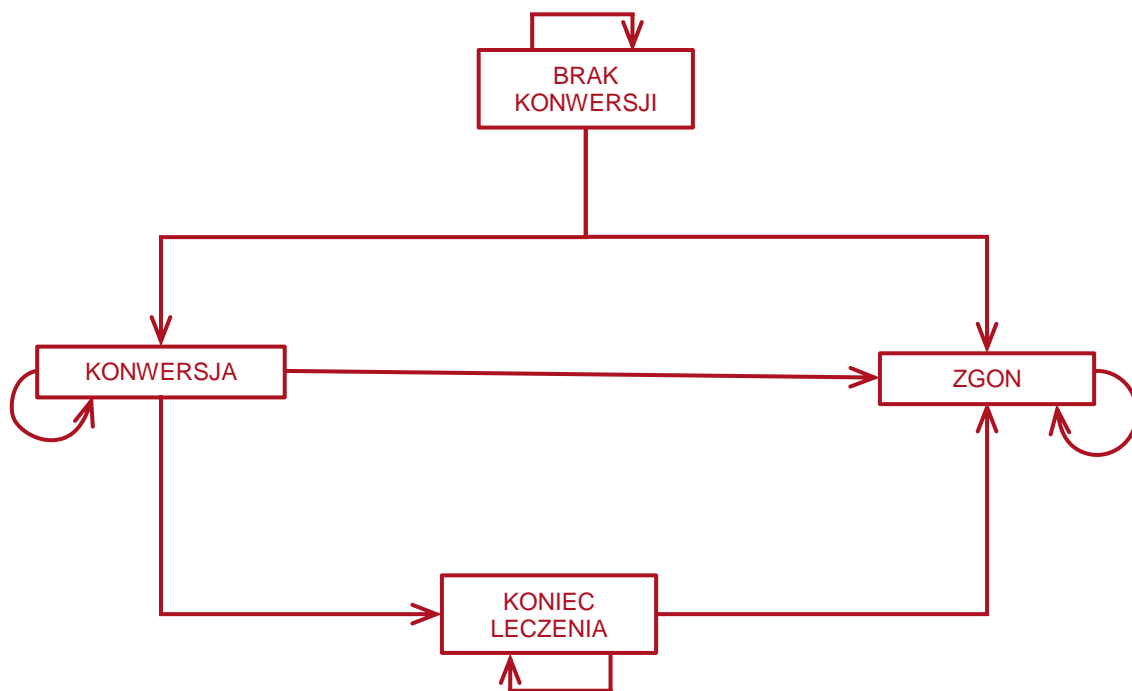
⁴ Przyjęto, że rok składa się z 13 cykli po 28 dni.

4. ZGON.

Zmiana pomiędzy stanami zachodzić mogła w cyklach miesięcznych 4-tygodniowych (co odpowiada długości jednego cyklu podawania leków w analizowanych schematach leczenia), w horyzoncie dożywotnim. Zdarzenia, takie jak zgon, mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem miesiąca. Aby to uwzględnić, w modelu, zgodnie z *Wytycznymi AOTM*, zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano odsetek chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średni odsetek tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu nie dla odsetka chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



Źródło: opracowanie własne

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu.

Stanem początkowym, czyli stanem, w których chory pojawia się w modelu jest stan BRAK KONWERSJI. W stanie BRAK KONWERSJI chory może pozostać do momentu wystąpienia konwersji posiewu plwociny (wówczas przechodzi do stanu KONWERSJA) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu ZGON).

Stan KONWERSJA charakteryzuje się uzyskaniem przez chorego kolejno dwóch ujemnych wyników w posiewach płwociny. Prawdopodobieństwo przejścia do stanu KONWERSJA określono na podstawie danych jednostkowych z badania C208 [4] (patrz 8.2.1). Chory z tego stanu może przenieść się do stanów KONIEC LECZENIA oraz ZGON. Długość hospitalizacji w stanie KONWERSJA odpowiada długości fazy wyjąławiającej. Według podręcznika chorób wewnętrznych *Szczeklik 2012* [21] faza intensywna w leczeniu MDR-TB trwa ponad 8 miesięcy natomiast całe leczenie ponad 20 miesięcy, co oznacza, że faza wyjąławiająca trwa minimalnie ok. 12-13 miesięcy. Na tej podstawie w modelu uwzględniono, że chory, który przebywał w stanie KONWERSJA nieprzerwanie przez 13 miesięcy, przechodzi do stanu KONIEC LECZENIA.

Stan KONIEC LECZENIA występuje, gdy chorzy znajdowali się przez nieprzerwane 13 miesięcy w stanie KONWERSJA. Chory w tym stanie uznawany jest za wyleczonego i nie jest dłużej hospitalizowany. Z tego stanu można przejść wyłącznie do stanu ZGON.

Stanem końcowym w modelu jest stan ZGON. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów, tj. z BRAK KONWERSJI, KONWERSJA oraz KONIEC LECZENIA. Prawdopodobieństwo zgonu chorych w trakcie leczenia określono na podstawie publikacji *Tiemersma 2011* [28] i *Liu 2011* [18].

Leczenie w modelu uwzględnione jest niezależnie od stanu, w którym znajduje się chory. Wynika to z faktu, że chorzy na MDR-TB w Polsce leczeni są w szpitalu [24], gdzie personel szpitalny odpowiednio reaguje na wszystkie zmiany w stanie zdrowia chorego. Chorzy znajdujący się w stanach BRAK KONWERSJI, KONWERSJA są hospitalizowani i otrzymują leczenie indywidualnie dobrane przez lekarza. W ramieniu BED terapia dodana z wykorzystaniem bedakiliny jest podawana tylko przez 6 pierwszych cykli (w trakcie fazy intensywnej leczenia gruźlicy [2]).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 8.3.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

8.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

8.2.1. Stan konwersja

Prawdopodobieństwo uzyskania konwersji posiewu płwociny oszacowano na podstawie danych jednostkowych z badania C208 [4]. Oszacowanie parametrów funkcji opisujących rozkład prawdopodobieństwa konwersji zostało wykonane w modelu dostarczonym przez Zamawiającego. Testowano 5 rozkładów: wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny oraz rozkład gamma. Analizę przeprowadzono niezależnie dla trzech okresów: tygodni badania 0-8, 8-24 oraz 24+. W poniższej tabeli przedstawiono wartości kryteriów informacyjnych, na podstawie których wybrano postać funkcyjną najlepiej dopasowaną do danych.

Tabela 4.
Kryteria dopasowania funkcji parametrycznych do danych jednostkowych

0-8					
Wykładniczy	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■
8-24					
Wykładniczy	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■
24+					
Wykładniczy	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■
Log-normalny	■	■	■	■	■
Log-logistyczny	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■

Źródło: dane od Zamawiającego [4]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]





[REDACTED]

■ [REDACTED] *confidence interval* – przedział ufności.

I 

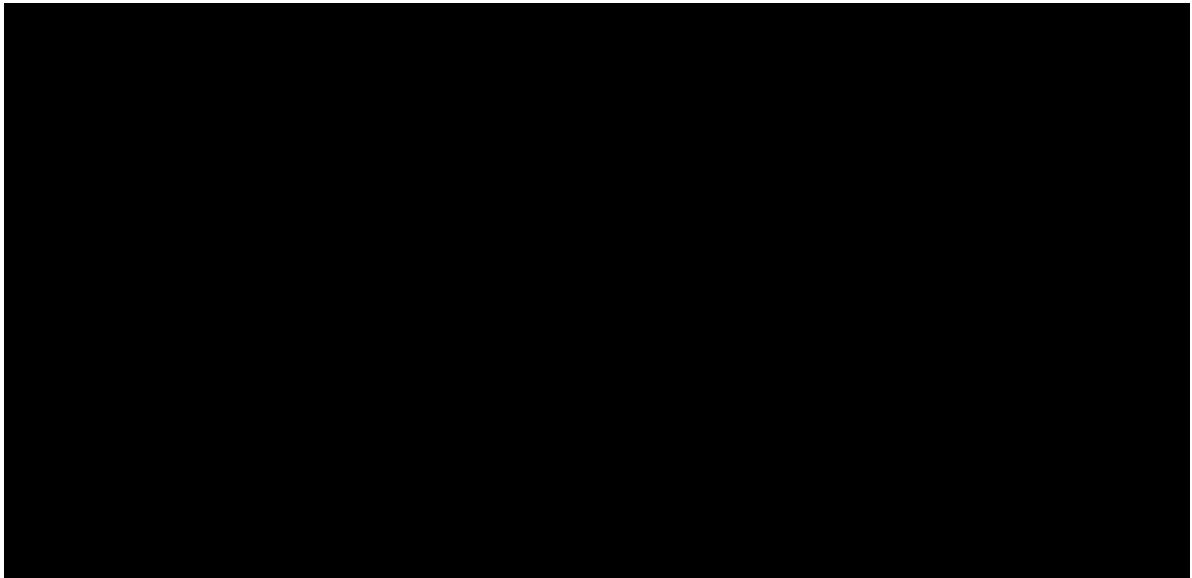








 własne na podstawie danych od Zamawiającego [4]

8.2.2. Stan zgon

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

Tabela 6.
Prawdopodobieństwo zgonu w cyklu

Stan		Prawdopodobieństwo w cyklu
[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

Źródło: opracowanie własne

8.3. Jakość życia

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

W wykonanym przeglądzie systematycznym badań do oceny jakości życia chorych odnaleziono ostatecznie dwie publikacje raportujące dane dotyczące jakości życia chorych w omawianym problemie zdrowotnym. Badania te opisano w rozdziale 15.1.5. Ponieważ gruźlica jest chorobą uleczalną wykonano także przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia w populacji generalnej w Polsce. Odnaleziono jedno badanie spełniające kryteria włączenia w tym przeglądzie. Badanie to opisano w rozdziale 15.2.5.

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

W przeglądzie systematycznym wykonanym w *Analizie klinicznej* nie odnaleziono badań, w których oceniano jakość życia chorych.

8.3.3. Jakość życia w modelu Markowa

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

Preferowaną przez NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions* – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach) [19]. EQ-5D (ang. *European Quality of Life-5 Dimensions*) jest europejskim kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W każdej z kategorii, na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia jest definiowany jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badań *Kittikraisak 2010* [14]. Jakość życia w populacji generalnej określono na podstawie badania *Golicki 2010* [8].

W publikacji *Kittikraisak 2010* przedstawiono przekrojowe badanie jakości życia osób chorych na HIV i gruźlicę w Tajlandii, w szczególności przedstawiono wyniki dla populacji osób chorych na MDR-TB. W niniejszym zestawieniu uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące chorych na MDR-TB. W odniesieniu do analizowanej populacji przedstawiono dwa punkty końcowe: jakość życia chorych na MDR-TB w trakcie leczenia oraz jakość życia chorych na MDR-TB wyleczonych. W modelu przyjęto, że jakość życia chorych w trakcie leczenia będzie odpowiadać jakości życia w stanie BRAK KONWERSJI, natomiast jakość życia chorych wyleczonych będzie odpowiadać jakości życia w stanie KONWERSJA. Stan KONIEC LECZENIA otrzymał wagę 1. Następnie wszystkie wartości pomnożono przez jakość życia w populacji generalnej w kohorcie 53-latków w Polsce określoną na podstawie publikacji *Golicki 2010* równą 0,79. Oznacza to, że osoby w stanie KONIEC LECZENIA mają ostatecznie jakość życia taką jak osoby w populacji generalnej.

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

W poniższej tabeli przedstawiono wartość użyteczności odpowiadające stanom uwzględnionym w modelu:

Tabela 7.
Użyteczności odpowiadające stanom w modelu uwzględnione w analizie

Stan	Jakość życia
BRAK KONWERSJI	0,4016
KONWERSJA	0,6929
KONIEC LECZENIA	0,7874
ZGON	0,0000

Źródło: opracowanie własne

8.4. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 8.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy	20 lat	Założenie
Długość cyklu w modelowaniu	28 dni	Założenie
Dawkowanie BED	400 mg/dzień, codziennie, tygodnie 1-2, 200 mg/dzień, 3 razy w tygodniu, tygodnie 3-24.	Charakterystyka produktu leczniczego Sirturo® [2]
Cena zbytu netto BED	██████████	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4]
Koszt hospitalizacji w cyklu	7 280 PLN	Zarządzenie nr 89/2013/DSOZ Prezesa NFZ [34]
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	13 miesięcy	Szczeklik 2012 [21]
Parametry funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny	Tabela 5	Dane dostarczone przez Zamawiającego [4] (z badania C208)
Prawdopodobieństwo zgonu	Tabela 6	Liu 2011 [18], Tiemersma 2011 [28], Tablice trwania życia dla 2012 roku [11], Prognoza ludności na lata 2008-2035 [12], Korzeniowska-Kosela 2013 [15]
Użyteczności odpowiadające stanom modelu	Tabela 7	Kittikraisak 2011 [14], Golicki 2010 [8]
Stopa dyskonta wyniku zdrowotnego	0,035	AOTM [1]
Stopa dyskonta kosztów	0,05	AOTM [1]

Źródło: opracowanie własne

8.5. Dyskontowanie

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

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

8.6. Walidacja modelu

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

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

9. Wyniki analizy

9.1. Analiza kosztów-użyteczności

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

Tabela 9.
Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu

	BED	PLC
Wartość QALY	■	■
Perspektywa płatnika publicznego i wspólna		
Całkowity koszt różniący (PLN)	■	■
Koszt leku (PLN)	■	■
Koszt hospitalizacji (PLN)	■	■

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

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

Tabela 10.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym

	BED vs PLC
Inkrementalna wartość QALY	■
Perspektywa płatnika publicznego i wspólna	
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w całkowitych kosztach różniących (PLN)	■
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie leków (PLN)	■
Koszt inkrementalny, wynikający z różnicy w koszcie hospitalizacji (PLN)	■
Wartość współczynnika ICUR (PLN/QALY)	■

Źródło: opracowanie własne na podstawie wykonanego modelu

Zastosowanie u chorych BED wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują ■ roku życia w pełnym zdrowiu). Ponadto, koszt zastosowania BED jest niższy niż koszt PLC w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną. Tym

samym wnioskowana technologia jest interwencją dominującą w obu rozpatrywanych perspektywach.

9.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

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

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

Tabela 11.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

Parametr	BED		PLC	
	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności	wartość z analizy podstawowej	zakres zmienności
		(min; max)		(min; max)
Wynik zdrowotny QALY	■	■ ■	■	■ ■
Perspektywa płatnika publicznego i wspólna				
Całkowity koszt różniący (PLN)	■	■ ■	■	■ ■
Koszt leku (PLN)	■		■	
Koszt hospitalizacji (PLN)	■		■	

Źródło: opracowanie własne

10. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

W przypadku MDR-TB obserwowane jest podwyższone ryzyko zgonu w stosunku do nielekoopornej gruźlicy płuc, co przejawia się wartością HR⁶ większą od jedności, na poziomie 1,81 (HR MDR-TB vs TB) na podstawie publikacji *Liu 2011*. Należy zauważyć, że wynik 1,81 (0,96; 3,41) jest nieistotny statystycznie na poziomie ufności 95%, dlatego nie uwzględniono go w analizie podstawowej (przyjęto HR równy 1). P-value dla tego parametru wynosi 0,068, co oznacza, że jest on istotny statystycznie na poziomie ufności 90%. Uwzględnienie tego wyniku jest jednak podejściem konserwatywnym, ponieważ zwiększenie ryzyka zgonu chorych na MDR-TB, skutkuje skróceniem czasu hospitalizacji, co ma główny wpływ na koszty w ramieniu PLC, dlatego też współczynnik równy 1,81 uwzględniono w analizie wrażliwości.

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

⁶ ang. *hazard ratio* – współczynnik hazardu

Tabela 12.
Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych			Wytyczne AOTM [1], Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań [27]
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			
Jakość życia (brak konwersji)	0,51	min	0,39	Kittikraisak 2011 [14]
	0,51	max	0,73	
Jakość życia (konwersja)	0,88	min	0,67	
	0,88	max	1,00	
Odsetek chorych umierających na miesiąc (ujemny posiew płwociny)	0,18%	min	0,15%	Tiemersma 2011 [28]
	0,18%	max	0,21%	
Odsetek chorych umierających na miesiąc (dodatni posiew płwociny)	1,30%	min	1,23%	
	1,30%	max	1,33%	
Czas do konwersji posiewu płwociny (HR)	■	min	■	Dane od Zamawiającego [4] (z badania C208)
	■	max	■	
Wzrost śmiertelności (HR), MDR-TB vs. TB	1	max	1,81	Liu 2011 [18]
Wiek początkowy chorego uwzględnionego w modelu	53	min	33	Badanie C208 [6, 7]
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	13	max	26	Założenie (co najmniej 2 lata)

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Źródło
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (stała β)	■	min	■	Dane od Zamawiającego [4] (z badania C208)
	■	max	■	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (odchylenie standardowe σ)	■	min	■	
	■	max	■	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (stała β)	■	min	■	
	■	max	■	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (odchylenie standardowe σ)	■	min	■	
	■	max	■	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (stała β)	■	min	■	
	■	max	■	
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (odchylenie standardowe σ)	■	min	■	
	■	max	■	

Źródło: opracowanie własne

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 13.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BED vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		ICUR (PLN/QALY)	Zmiana ICUR względem wyniku z analizy podstawowej	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)	
					(%)	BED	PLC	BED	PLC
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	██████████	██	██████████	██████████	██	██
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych			██████████	██	██████████	██	██████████	██████████
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			██████████	██	██████████	██	██████████	██████████
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			██████████	██	██████████	██	██████████	██████████
Jakość życia (brak konwersji)	0,51	min	0,39	██████████	██	██████████	██████████	██	██
	0,51	max	0,73	██████████	██	██████████	██████████	██	██
Jakość życia (konwersja)	0,88	min	0,67	██████████	██	██████████	██████████	██	██
	0,88	max	1,00	██████████	██	██████████	██████████	██	██
Odsetek chorych umierających na miesiąc (ujemny posiew płwociny)	0,18%	min	0,15%	██████████	██	██████████	██████████	██	██
	0,18%	max	0,21%	██████████	██	██████████	██████████	██	██
Odsetek chorych umierających na miesiąc (dodatni posiew płwociny)	1,30%	min	1,23%	██████████	██	██████████	██████████	██	██
	1,30%	max	1,33%	██████████	██	██████████	██████████	██	██

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		ICUR (PLN/QALY)	Zmiana ICUR względem wyniku z analizy podstawowej	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)	
					(%)	BED	PLC	BED	PLC
Czas do konwersji posiewu płwociny (HR)		min							
		max							
Wzrost śmiertelności (HR), MDR-TB vs. TB	1	analiza podstawowa	1,00						
	1	max	1,81						
Wiek początkowy chorego uwzględnionego w modelu	53	min	33						
	53	analiza podstawowa	53						
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	13	analiza podstawowa	13						
	13	max	26						
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (stała β)		min							
		max							
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (odchylenie standardowe σ)		min							
		max							
Parametr funkcji prawdopodobieństwa		min							

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		ICUR (PLN/QALY)	Zmiana ICUR względem wyniku z analizy podstawowej	Całkowity koszt różniący (PLN)		Wynik zdrowotny (QALY)	
					(%)	BED	PLC	BED	PLC
konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (stała β)	<input type="checkbox"/>	max	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (odchylenie standardowe σ)	<input type="checkbox"/>	min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	max	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (stała β)	<input type="checkbox"/>	min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	max	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (odchylenie standardowe σ)	<input type="checkbox"/>	min	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	max	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Źródło: opracowanie własne

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

- ⊗ HR czas do konwersji płwociny (BED vs PLC);
- ⊗ HR wzrost śmiertelności (MDR-TB vs TB)
- ⊗ Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny.

Należy jednak zauważyć, że w przypadku przyjęcia alternatywnych wartości powyższych parametrów, [REDACTED]

Wnioskowanie z analizy nie ulega zmianie w przypadku przyjmowania alternatywnych wartości parametrów. Świadczy to o stabilności wyników modelowania.

11. Analiza progowa

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań* [27] analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* [31]. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto* [29]). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2012* [22] PKB per capita wyniosło w Polsce 39 859 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

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

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

Tabela 14.

Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej

porównanie	progowa CZN za opakowanie technologii wnioskowanej (PLN)
BED vs PLC	[REDACTED]

Źródło: opracowanie własne

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

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

Tabela 15.
Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Progowa CZN (PLN)
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	■ ■ ■ ■ ■
Stopa dyskonta	5% dla kosztów i wyników zdrowotnych			■ ■ ■ ■ ■
	0% dla kosztów i wyników zdrowotnych			■ ■ ■ ■ ■
	0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów			■ ■ ■ ■ ■
Jakość życia (brak konwersji)	0,51	min	0,39	■ ■ ■ ■ ■
	0,51	max	0,73	■ ■ ■ ■ ■
Jakość życia (konwersja)	0,88	min	0,67	■ ■ ■ ■ ■
	0,88	max	1,00	■ ■ ■ ■ ■
Odsetek chorych umierających na miesiąc (ujemny posiew płwociny)	0,18%	min	0,15%	■ ■ ■ ■ ■
	0,18%	max	0,21%	■ ■ ■ ■ ■
Odsetek chorych umierających na miesiąc (dodatni posiew płwociny)	1,30%	min	1,23%	■ ■ ■ ■ ■
	1,30%	max	1,33%	■ ■ ■ ■ ■
Czas do konwersji posiewu płwociny (HR)	■ ■ ■ ■ ■	min	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
	■ ■ ■ ■ ■	max	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■
Wzrost śmiertelności (HR), MDR-TB vs. TB	1,00	analiza podstawowa	1,00	■ ■ ■ ■ ■
	1,00	max	1,81	■ ■ ■ ■ ■
Wiek początkowy chorego uwzględnionego w modelu	53	min	33	■ ■ ■ ■ ■
	53	analiza podstawowa	53	■ ■ ■ ■ ■

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Progowa CZN (PLN)
Długość hospitalizacji po konwersji posiewu płwociny	13	analiza podstawowa	13	████████
	13	max	26	████████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (stała β)	████	min	████	████████
	████	max	████	████████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 0-8 (odchylenie standardowe σ)	████	min	████	████████
	████	max	████	████████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (stała β)	████	min	████	████████
	████	max	████	████████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 8-24 (odchylenie standardowe σ)	████	min	████	████████
	████	max	████	████████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (stała β)	████	min	████	████████
	████	max	████	████████
Parametr funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny-tygodnie 24+ (odchylenie standardowe σ)	████	min	████	████████
	████	max	████	████████

Źródło: opracowanie własne

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy, niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (20 letni). Wiąże się to z niepewnością. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych wykonano kilka dodatkowych wariantów modelowania, które przedstawiono w analizie wrażliwości. Należy zauważyć, że 20 letni horyzont czasowy jest zapewne zbyt długi, co wynika z tego, że konieczne było ekstrapolowanie danych z badania, przez co krzywe prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny wygasają powoli. Dożywotni horyzont czasowy nie jest konieczny w niniejszej analizie, ponieważ koszty różniące występują tylko w trakcie leczenia.

W analizie założono, że koszty diagnostyki, monitorowania oraz podania leku oraz działań niepożądanych rozliczane są w ramach hospitalizacji.

Modelowanie prawdopodobieństwa konwersji posiewu płwociny wykonano w oparciu o oszacowania parametrów funkcji rozkładu log-normalnego dostarczone przez Zamawiającego.

W analizie założono, że prawdopodobieństwo zgonu jest stałe w zależności tylko od stanu, w którym znajduje się chory (Tabela 6). Założenie to przyjęto w celu uproszczenia modelowania oraz dlatego, że przeżycie chorych nie należało do głównych punktów końcowych ocenianych w ramach badania C208 (zgony uwzględnione były w analizie bezpieczeństwa, a nie skuteczności i nie były one związane ze stosowaniem BED). W przypadku stanów BRAK KONWERSJI i KONWERSJA ryzyko zgonu oszacowano wykorzystując dane z publikacji *Liu 2011* [18] oraz *Tiemersma 2011* [28]. W przypadku stanu KONIEC LECZENIA ryzyko zgonu określono na podstawie danych GUS [11, 12] dotyczących przeżycia w populacji generalnej oraz publikacji *Korzeniewska-Koseła 2013* [15].

Ostatecznie w analizie jakość życia chorych w analizowanym wskazaniu określono na podstawie badania *Kittikraisak 2010* [14]. Jakość życia w populacji generalnej określono na podstawie badania *Golicki 2010* [8].

W publikacji *Kittikraisak 2010* przedstawiono przekrojowe badanie jakości życia osób chorych na HIV i gruźlicę w Tajlandii, w szczególności przedstawiono wyniki dla populacji osób chorych na MDR-TB. W niniejszym zestawieniu uwzględniono wyłącznie wyniki

dotyczące chorych na MDR-TB. W odniesieniu do analizowanej populacji przedstawiono dwa punkty końcowe: jakość życia chorych na MDR-TB w trakcie leczenia oraz jakość życia chorych na MDR-TB wyleczonych. W modelu przyjęto, że jakość życia chorych w trakcie leczenia będzie odpowiadać jakości życia w stanie BRAK KONWERSJI, natomiast jakość życia chorych wyleczonych będzie odpowiadać jakości życia w stanie KONWERSJA. Stan KONIEC LECZENIA otrzymał wagę 1. Następnie wszystkie wartości pomnożono przez jakość życia w populacji generalnej w kohorcie 53-latków w Polsce określoną na podstawie publikacji *Golicki 2010*. Oznacza to, że osoby w stanie KONIEC LECZENIA mają ostatecznie jakość życia taką, jak osoby w populacji generalnej.

Długość hospitalizacji w stanie KONWERSJA odpowiada długości fazy wyjąławiającej. Według podręcznika chorób wewnętrznych *Szczeklik 2012* [21] faza intensywna w leczeniu MDR-TB trwa ponad 8 miesięcy natomiast całe leczenie ponad 20 miesięcy, co oznacza, że faza wyjąławiająca trwa minimalnie ok. 12-13 miesięcy. Na tej podstawie w modelu uwzględniono, że chory, który przebywał w stanie KONWERSJA nieprzerwanie przez 13 miesięcy przechodzi do stanu KONIEC LECZENIA.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 364 dni (13 cykli 28-dniowych). Założenie przyjęte w celu uproszczenia modelowania.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W przeprowadzonej analizie wykazano, że stosowanie schematu BED zamiast PLC jest tańsze, co wynika z różnic w kosztach hospitalizacji ocenianych schematów postępowania terapeutycznego. Ponadto, zastosowanie u chorych BED wpływa korzystnie na poprawę jakości ich życia (chorzy zyskują ■■■ roku życia w pełnym zdrowiu). Tym samym wnioskowana technologia (w perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną) jest interwencją dominującą.

Finansowanie bedakiliny jako elementu odpowiedniego skojarzonego schematu leczenia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc w ramach *Wykazu leków refundowanych* w kategorii dostępności refundacyjne leki dostępne w programie lekowym przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu wielolekoopornej gruźlicy płuc, poprawy jakości życia chorych, skrócenia długości hospitalizacji i tym samym obniżenia wynikających z niej kosztów.

14. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTM) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 15.3. W efekcie odnaleziono dwa abstrakty konferencyjne *Wolfson 2014a* [32] oraz *Wolfson 2014b* [33], których opis, w oparciu o dane z odpowiadających im posterów przedstawiono w rozdziale 15.3.5. W abstraktach tych zawarto wyniki dwóch kohortowych modeli Markowa, dotyczących opłacalności dołączenia BED do podstawowego schematu leków przeciwgruźliczych w Niemczech i Wielkiej Brytanii. Ze względu na różnice w horyzoncie czasowym oraz stopach dyskontowych wyniki zawarte w abstraktach nie są bezpośrednio porównywalne z wynikami niniejszej analizy, należy jednak zauważyć, że w obu analizach wykazano dodatni efekt zdrowotny związany ze stosowaniem BED oraz oszczędności wynikające ze skrócenia czasu hospitalizacji chorych na MDR-TB. Ponadto w przypadku analizy przeprowadzonej dla Wielkiej Brytanii stwierdzono, że terapia zawierająca BED jest dominująca, tzn. jej całkowite koszty są niższe od kosztów komparatora a efekt zdrowotny jest wyższy. W przypadku Niemiec schemat zawierający BED jest droższy, jednak z prawdopodobieństwem 82% znajduje się poniżej progu opłacalności NICE (20 tys. GBP/QALY).

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

W przypadku porównania BED vs PLC na podstawie analizy wrażliwości stwierdzono, że w **perspektywie płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną** zmiana wartości parametrów analizy na wartości alternatywne nie wpływa na zmianę wnioskania z analizy. Ocenia interwencja jest efektywna kosztowo w każdym wariancie analizy wrażliwości.

Wykonano analizę progową, która wykazała, że w perspektywie **płatnika publicznego tożsamej z perspektywą wspólną**, ICUR osiąga przyjęty w Polsce próg opłacalności wtedy, gdy cena zbytu netto za opakowanie leku Sirturo[®] jest niższa niż XXXXXXXXXX PLN, w wariancie porównującym BED vs PLC.

Definicja choroby rzadkiej przyjęta w Unii Europejskiej mówi, że jest to choroba występująca nie częściej niż u 5 na 10 000 osób oraz taka, w której nie została dotąd zarejestrowana

15. Załączniki

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu

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

15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wielolekooporną gruźlicę płuc (ang. *multidrug-resistant tuberculosis* – MDR-TB),
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych w stanach określonych w modelu,

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.1.2. Strategia wyszukiwania

W celu odnalezienia badań do oceny jakości życia w populacji w analizowanym problemie zdrowotnym, w bazie Medline (poprzez wyszukiwarkę PubMed) zastosowano strategię

wyszukiwania zaprezentowaną w tabeli poniżej. Strategia zawiera terminy odnoszące się do wyżej zdefiniowanych kryteriów włączenia badań.

Tabela 16.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	[REDACTED]	54 919
#2	[REDACTED]	6 984
#4	#1 AND #2	23

Data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2014r.

Źródło: opracowanie własne

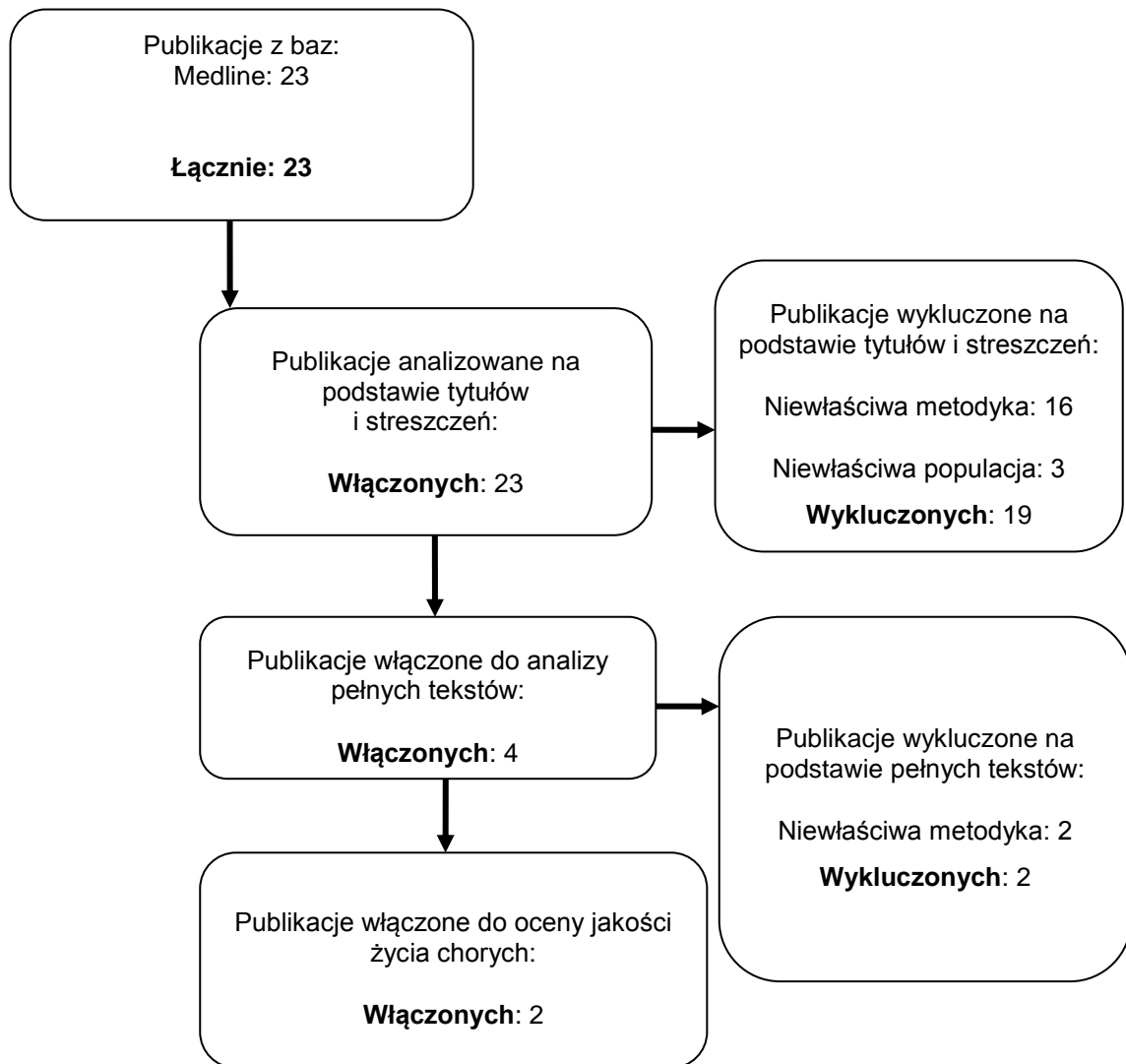
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 3.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [25]

15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia w populacji generalnej odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 20 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 4 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono dwie publikacje do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu. Publikacjami odnanionymi w ramach przeglądu były: *Kittikraisak 2012* [14] i *Resch 2006* [26].

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 2 publikacje do oceny jakości życia dorosłych chorych na wielolekooporną gruźlicę płuc w Polsce: *Kittikraisak 2012* [14] i *Resch 2006* [26].

W publikacji *Kittikraisak 2010* przedstawiono przekrojowe badanie jakości życia osób chorych na HIV i gruźlicę w Tajlandii, w szczególności przedstawiono wyniki dla populacji osób chorych na MDR-TB. W niniejszym zestawieniu uwzględniono wyłącznie wyniki dotyczące chorych na MDR-TB. W odniesieniu do analizowanej populacji przedstawiono dwa punkty końcowe: jakość życia chorych na MDR-TB w trakcie leczenia oraz jakość życia chorych na MDR-TB wyleczonych. Oceny punktów końcowych dokonano za pomocą kwestionariusza EQ-5D na próbie liczącej 11 osób dla chorych na MDR-TB w trakcie leczenia oraz 32 osób dla wyleczonych lub takich, którzy zakończyli leczenie (obejmującej 11 chorych na MDR TB oraz 21 osób na lekowrażliwą gruźlicę płuc).

Publikacja *Resch 2006* jest analizą ekonomiczną, w której dokonano oceny kosztów-efektywności leczenia MDR-TB. W analizie uwzględniono pięć strategii leczenia, lecz żadna z nich nie zawierała schematu wykorzystującego bedakilinę, dlatego też analizy tej nie uwzględniono w przeglądzie innych analiz ekonomicznych. Jakość życia chorych z aktywną MDR-TB uzyskano z badania WHO⁸. Jakość życia w pozostałych stanach przyjęto na podstawie badań dla populacji Peru (publikacje te są w języku hiszpańskim, dlatego też nie włączano ich w ramach przeglądu analiz do oceny jakości życia). W publikacji nie podano jakimi metodami określano jakość życia w stanach zdrowia wynikających z choroby. Dlatego też danych dotyczących jakości życia dostępnych w niniejszej publikacji nie uwzględniono w niniejszej analizie.

⁸ ang. *World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

Tabela 17.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Stan zdrowia	Jakość życia / zmiana jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
Kittikraisak 2012	EQ-5D	MDR TB w trakcie leczenia	0,51	(0,39; 0,73)	11
		MDR TB (lub TB) po wyleczeniu lub zakończeniu leczenia	0,88	(0,67; 1,00)	32
Resch 2006	b.d.	Aktywne MDR TB	0,58	b.d.	b.d.
		Wszystkie inne stany	0,85	b.d.	

Źródło: opracowanie własne

15.2. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia w populacji generalnej

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

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia w populacji generalnej

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** populacja generalna w Polsce;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia w populacji generalnej, badania w których brano pod uwagę jakość życia chorych mierzoną za pomocą EQ-5D.

Kryteria wykluczenia badań:

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

15.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 18.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
1	[REDACTED]	71 428
#2	[REDACTED]	271 304
#3	[REDACTED]	2 087 919
#4	#1 AND #2 AND #3	87

Data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2014r.

Źródło: opracowanie własne

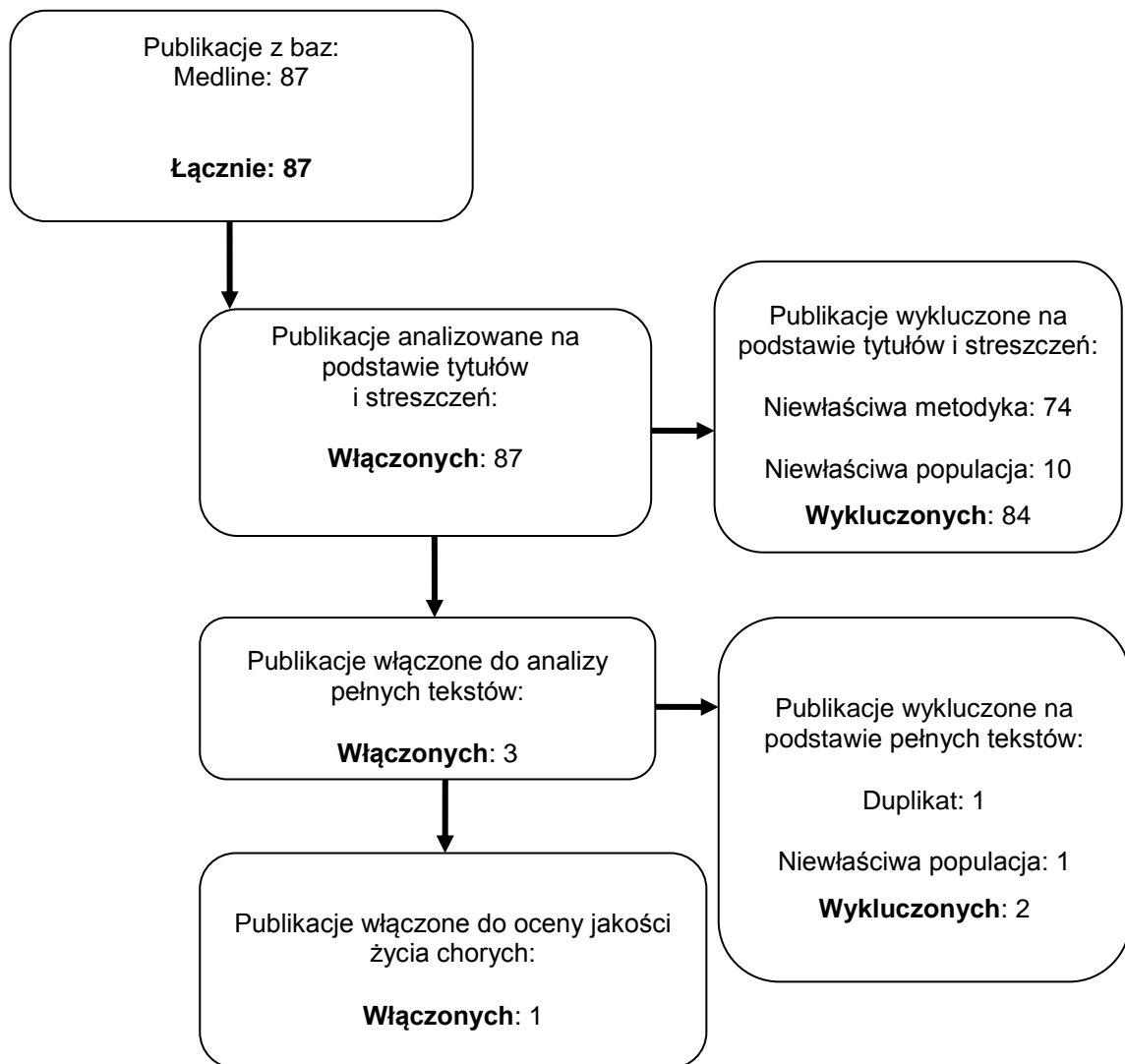
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia w populacji generalnej w Polsce.

15.2.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 4.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [25]

15.2.4. Publikacje do oceny jakości życia w populacji generalnej odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu bazy informacji medycznej Medline odnaleziono łącznie 87 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 3 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację do oceny jakości życia w populacji generalnej w Polsce. Publikacją odnalezioną w ramach przeglądu był: *Golicki 2010* [8].

15.2.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia w populacji generalnej

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 1 publikację do oceny jakości życia populacji generalnej w Polsce: *Golicki 2010* [8].

W publikacji *Golicki 2010* przedstawiono jakość życia w populacji generalnej w Polsce. W badaniu uwzględniono próbę reprezentatywną ze względu na wiek i płeć, liczącą 317 osób. Pomiaru dokonano w okresie od lutego do maja 2008 roku, za pomocą kwestionariusza EQ-5D zalecanego przez NICE [19].

Tabela 19.

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

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Wiek	Jakość życia / zmiana jakość życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2010</i>	EQ-5D	18-24	0,941	317
		25-34	0,939	
		35-44	0,929	
		45-54	0,900	
		55-64	0,894	
		Ponad 65	0,798	

Źródło: opracowanie własne

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

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

15.3.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na wielolekooporną gruźlicę płuc (ang. *multidrug-resistant tuberculosis* – MDR-TB);
- ⊕ **interwencja:** bedakilina, dawkowanie;
- ⊕ **komparator:** podstawowy schemat leków przeciwgruźliczych, o składzie i dawkowaniu dobieranym indywidualnie dla chorego⁹;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

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

⁹ Ze względu na niewielką liczbę odnalezionych publikacji do analizy włączano badania z dowolnym komparatorem.

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

15.3.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 20.

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

Nr	Zapytanie	Wynik w bazie Embase	Wynik w bazie Cochrane	Wynik w bazie Medline
#1	[REDACTED]	1 196 078	66 914	813 046
#1	[REDACTED]	233 337	3 856	214 681
#2	[REDACTED]	448	10	186
#3	#1 AND #2 AND #3	58	0	4

Data wyszukiwania: 17.11.2014

Źródło: opracowanie własne

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

Tabela 21.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień CEAR
#1	[REDACTED]	0
#2	[REDACTED]	0
#3	[REDACTED]	0
#4	[REDACTED]	0
#5	[REDACTED]	0

Data ostatniego wyszukiwania: 17.11.2014

Źródło: opracowanie własne

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

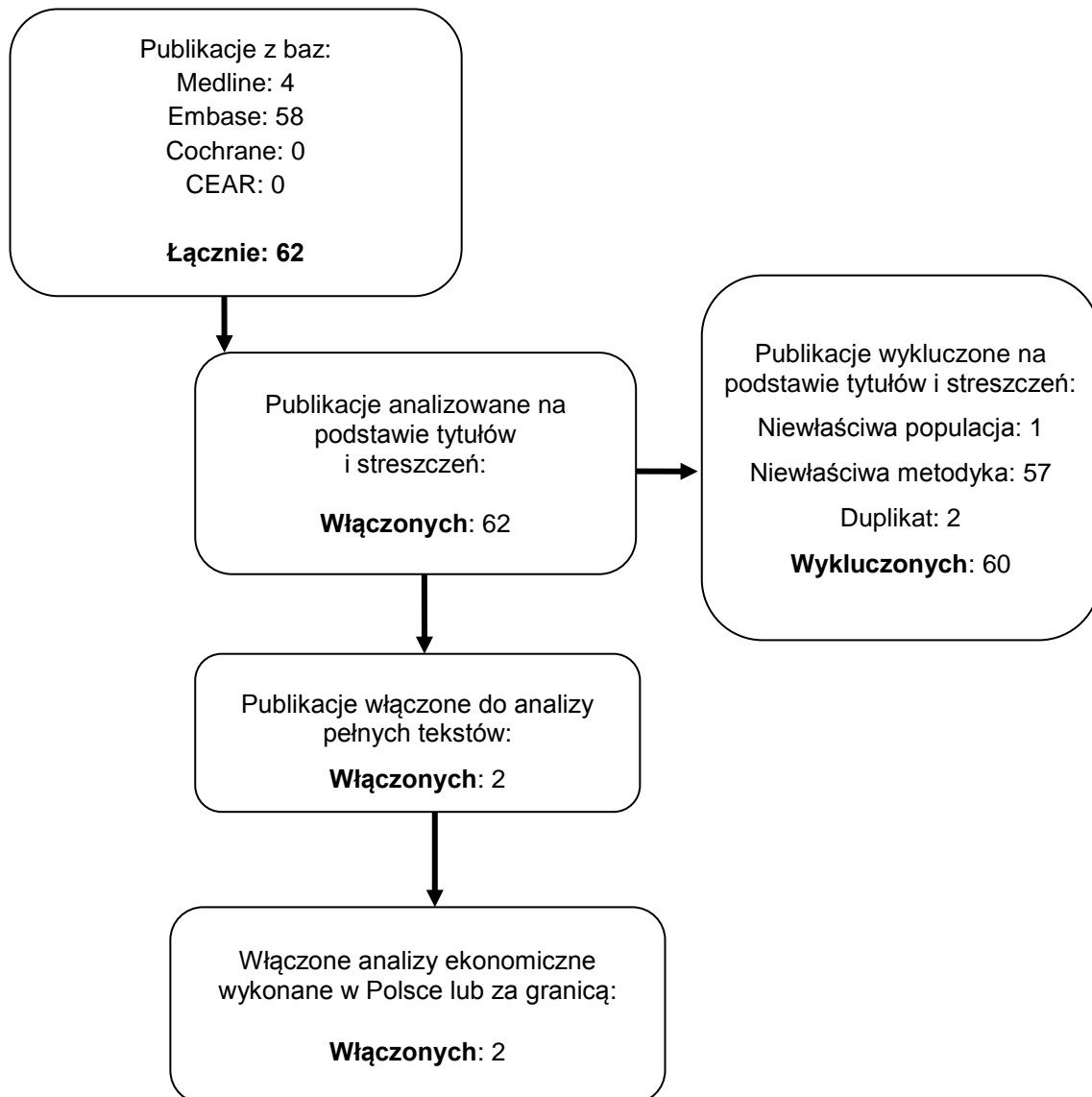
15.3.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (MD, DŁ). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (AK) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 15.3.1.

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

Rysunek 5.

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



Źródło: opracowanie własne na podstawie wzoru diagramu PRISMA [25]

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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 62 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 4 publikacje;
- ⊕ w bazie Embase odnaleziono 58 publikacje;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- ⊕ w bazie CEAR odnaleziono 0 publikacji.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy nie włączono 2 publikacje w formie abstraktów konferencyjnych, prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

15.3.5. Metodyka innych analiz ekonomicznych

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono dwa abstrakty z konferencji ISPOR¹⁰ w Amsterdamie z listopada 2014 roku: *Wolfson 2014a* [32] oraz *Wolfson 2014b* [33]. Jako uzupełnienie abstraktów przedstawiono dane z odpowiadających im posterów konferencyjnych dostarczonych przez Zamawiającego [4]. Należy zwrócić uwagę, że postery są bardziej aktualne niż abstrakty. Postery pochodzą z konferencji odbywającej się w okresie od 8.11.2014 do 12.11.2014 podczas gdy abstrakty opublikowano w listopadowym numerze czasopisma Value in Health, co oznacza, że musiały zostać złożone kilka tygodni wcześniej.

Poster *Wolfson 2014a* dotyczy analizy kosztów-efektywności dołączenia BED do standardowego schematu leków przeciwgruźliczych w leczeniu MDR w Niemczech, przeprowadzonej w oparciu o kohortowy model markowa. Populacja uwzględniona w modelu liczyła 65 pacjentów. Efektu zdrowotny oszacowano przy pomocy QALY oraz dodatkowych lat życia (LYG¹¹). Analizę wykonano w 10 letnim horyzoncie czasowym przy założeniu stopy dyskonta 3%. W analizie stwierdzono, że koszt terapii zawierającej BED jest wyższy o ok. 228 tys. EUR ale wiąże się z wyższym wynikiem zdrowotnym (inkrementalne QALY wynoszące 67,87 na kohortę, inkrementalne LYG wynoszące 68,11 na kohortę). Wskaźnik ICER wyniósł 3 369 EUR/QALY oraz 3 357 EUR/LYG. Ponadto w całym horyzoncie czasowym BED przyczyniła się do skrócenia czasu hospitalizacji i oszczędności w zakresie wydatków na hospitalizację chorych na MDR-TB. W analizie uwzględniono także podgrupę chorych na XDR-TB. Wskaźniki ICER dla tej podgrupy przedstawiono poniżej. W ramach dodatkowej analizy wrażliwości wyniki porównano z progami opłacalności NICE wynoszącym

¹⁰ ang. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* – Międzynarodowe Towarzystwo Farmakoekonomiczne

¹¹ ang. *life-years gained*

20 tys. GBP (25,3 tys. EUR) oraz wykazano że BED jest terapią opłacalną z 82% prawdopodobieństwem.

Tabela 22.
Wyniki analizy *Wolfson 2014b*

	BED	Schemat podstawowy
Całkowity zdyskontowany koszt	Brak danych	Brak danych
Koszt inkrementalny	228 663 EUR	
QALY	296,63 QALY	228,75 QALY
LYG	367,81 LYG	299,71 LYG
Inkrementalne QALY	67,87 QALY	
Inkrementalne LYG	68,11	
ICER (w analizie podstawowej)	3 369 EUR/QALY	3 357 EUR/LYG
ICER (w podgrupie XDR-TB)	19 218 EUR/QALY	18 367 EUR/LYG

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Wolfson 2014a* [32]

Poster *Wolfson 2014b* dotyczy analizy kosztów-efektywności dołączenia BED do standardowego schematu leków przeciwgruźliczych w leczeniu MDR w Wielkiej Brytanii, przeprowadzonej w oparciu o kohortowy model markowa. Miarą efektu zdrowotnego, którego wyniki przedstawiono w abstrakcie było QALY. Analizę wykonano w 10 letnim horyzoncie czasowym przy założeniu stopy dyskonta 3,5%. W analizie stwierdzono, że koszt terapii zawierającej BED jest niższy (106 487 GBP dla schematu z BED vs 117 922 GBP dla standardowego schematu) oraz wiąże się z wyższym wynikiem zdrowotnym (inkrementalne QALY wynoszące 1,04 na pacjenta). W związku z czym BED jest terapią dominującą. Ponadto w całym horyzoncie czasowym BED przyczyniła się do skrócenia czasu hospitalizacji i oszczędności w zakresie wydatków na hospitalizację chorych na MDR-TB.

Tabela 23.
Wyniki analizy Wolfson 2014b

	BED	Schemat podstawowy
Całkowity zdyskontowany koszt	106 487 GBP	117 922 GBP
Koszt inkrementalny	11 434 GBP	
QALY	5,16 QALY	4,01 QALY
Inkrementalne QALY	1,14 QALY	
ICUR	Dominujący (-10 008,75 GBP/QALY)	

Źródło: opracowanie własne na podstawie Wolfson 2014b [33]

15.4. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* należy stwierdzić, że leku Sirturo® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych [23]. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

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

Tabela 24.

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. - rozdział 9.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.3.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d, nie ma szerszej populacji w której mogłaby być stosowana wnioskowana interwencja
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 9.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 9.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego	TAK, rozdział 11

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 8.4.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-6. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 12.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 8.3.3.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-6. i 8.	TAK, rozdział 10.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 10.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-6., uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 10., rozdział 11.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	n/d
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	<p>Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych</p> <p>(jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)</p>	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ</i>	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
	<i>w sprawie minimalnych wymagań</i>	

Źródło: opracowanie własne na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*

16. Spis tabel


Tabela 1. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	20
Tabela 2. Koszt leków w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	20
Tabela 3. Koszt hospitalizacji w analizowanym wskazaniu	20
Tabela 4. Kryteria dopasowania funkcji parametrycznych do danych jednostkowych	24
Tabela 5. Oszacowania parametrów funkcji prawdopodobieństwa konwersji posiewu plwociny.....	25
Tabela 6. Prawdopodobieństwo zgonu w cyklu	28
Tabela 7. Użyteczności odpowiadające stanom w modelu uwzględnione w analizie	30
Tabela 8. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	30
Tabela 9. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu	32
Tabela 10. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności, w przyjętym horyzoncie czasowym	32
Tabela 11. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem.....	34
Tabela 12. Parametry użyte w analizie wrażliwości wraz z zakresem zmienności i źródłem danych	36
Tabela 13. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania BED vs PLC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy - w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej.....	38
Tabela 14. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej w perspektywie płatnika publicznego i wspólnej	42
Tabela 15. Wyniki analizy progowej dla porównania technologii wnioskowanej z komparatorem	43

Tabela 16. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.....	50
Tabela 17. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	53
Tabela 18. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia w populacji generalnej	54
Tabela 19. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia, określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych	56
Tabela 20. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline, Embase i Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	58
Tabela 21. Słowa kluczowe zastosowane w bazie CEAR wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	58
Tabela 22. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	64

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	22
Rysunek 2. Dopasowana funkcja parametryczna modelująca czas do konwersji posiewu plwociny.....	26
Rysunek 3. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	51
Rysunek 4. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	55
Rysunek 5. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....	60

18. Bibliografia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych, *Wytyczne Oceny Technologii Medycznych stanowiące załącznik do Zarządzenia Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej*
 2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sirturo[®] zatwierdzona przez Ministerstwo Zdrowia Departament Polityki Lekowej i Farmacji
 3. *Cost-Effectiveness Analysis Registry*, <https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx> (data dostępu: 10.06.2014 r.)
 4. Dane dostarczone przez Zamawiającego
 5. Diacon A.H., Pym A., Grobusch M. i in. *Multidrug-Resistant Tuberculosis and Culture Conversion with Bedaquiline*. N Engl J Med 2014;371:723-32
 6. Diacon A., Pym A., Grobusch M. i in., *The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis*, N Engl J Med 2009, 360(23): 2397-2405
 7. Diacon A., Donald P., Pym A. i in., *Randomized pilot trial of eight weeks of bedaquiline (TMC207) treatment for multidrug-resistant tuberculosis: long-term outcome, tolerability, and effect on emergence of drug resistance*, Antimicrob Agents Chemother 2012, 56(6): 3271-3276
 8. 
 9. EMA, *Public summary of opinion on orphan designation*, 17 marca 2014, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005305.pdf (data dostępu: 09.06.2014)
 10. Golicki D., Niewada M., Jakubczyk M. i in., *Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study.*, Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej 2010, 120(7-8), pp. 276-281
 11. Główny Urząd Statystyczny, Baza demograficzna, <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/StartIntro.aspx> (dostęp online: 07.07.2014)
 12. Główny Urząd Statystyczny, *Prognoza ludności Polski 2008-2035*, http://www.old.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm, (dostęp online: 07.07.2014)
-

13. Informator o umowach NFZ: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/> (dostęp online: 04.07.2014)
14. Kittikraisak W., Kingkaew P., Teerawattananon Y., i in., *Health related quality of life among patients with tuberculosis and HIV in Thailand.*, PLOS One 2012, 7(1), e29775
15. Korzeniewska-Kosela M., *Tuberculosis in Poland in 2011*, Przegląd Epidemiologiczny 2013, 6(2), pp. 277-281
16. Kozińska M., Brzostek A., Krawiecka D. i in., *Gruźlica lekooporna typu MDR, pre-XDR i XDR w Polsce w latach 2000-2009*, Pneumonol. Alergol. Pol. 2011, 79 (4): 278-287
17. Lee J., Lim H-J., Cho Y-J. i in., *Recurrence after successful treatment among patients with multidrug-resistant tuberculosis*, International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 2011, 15(10), pp.1331-1333
18. Liu C., Li L., Chen Z. i in. *Characteristics and treatment outcomes of patients with MDR and XDR tuberculosis in a TB referral hospital in Beijing: a 13-year experience*, PLOS One 2011, 6(4), e19399
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
20. NCT00449644. *TMC207-TiDP13-C208: Anti-bacterial Activity, Safety, and Tolerability of TMC207 in Participants With Multi-drug Resistant Mycobacterium Tuberculosis (MDR-TB)*.<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00449644?term=bedaquiline&rank=12> (data dostępu 05.05.2014 r.)
21. Niżankowska-Mogilnicka E., *Choroby układu oddechowego*, red. Gajewski P., *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*, Kraków 2012, pp. 707-717
22. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2014 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2010–2014; M.P. 2013 nr 0 poz. 880
23. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2014 roku, <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>
24. Opinia eksperta klinicznego

-
25. PRISMA Statement, <http://www.prisma-statement.org/statement.htm> (data dostępu: 15.06.2014)
 26. Resch S., Salomon J., Murray M. i in., *Cost-effectiveness of treating multidrug-resistant tuberculosis*, PLOS Medicine 2006, 3(7), e241
 27. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
 28. Tiemersma E., van der Werf M., Borgdorff M. i in., *Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review*, PLOS One 2011, 6(4), e17601
 29. Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
 30. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
 31. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 Nr 122, poz. 696 z poz. zm.)
 32. Wolfson L. Wirth D. Jibbert J. Diel R. Rutz S., *Costs and effectiveness of combination therapy with bedaquiline and other anti-tuberculosis drugs in patients with multi-and extensively drug-resistant tuberculosis in Germany.*, Value in Health. Conference: ISPOR 17th Annual European Congress Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20141108 Conference End: 20141112. Conference Publication: (var.pagings). 17 (7) (pp A674), 2014. Date of Publication: November 2014.
 33. Wolfson L. Walker A. Hettle R. Lu X. Kambili C. Murungi A. Knerer G., *Cost effectiveness of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis.*, Value in Health. Conference: ISPOR 17th Annual European Congress Amsterdam Netherlands. Conference Start: 20141108 Conference End: 20141112. Conference Publication: (var.pagings). 17 (7) (pp A595), 2014. Date of Publication: November 2014.
-

34. Zarządzenie Nr 89/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 grudnia 2013 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne, z późniejszymi zmianami
