

Adenuric® (febuksostat) w leczeniu hiperurykემii

Analiza ekonomiczna



Warszawa
październik 2015

Autorzy raportu:

[Redacted]

Wkład pracy:

[Redacted]

Adres do korespondencji:

[Redacted]

Recenzja:

Opracowanie uaktulnione zgodnie z recenzją analityków AOTMiT

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

BERLIN-CHEMIE/MENARINI POLSKA Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie przy ul. Cybernetyki 7B,
02-677 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[Redacted]

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna febeksostatu (Adenuric®) stosowanego w zakresie wskazań rejestracyjnych. Ocenę ekonomiczną febeksostatu przeprowadzono na tle terapii opcjonalnej refundowanej w Polsce, tj. allopurinolu.

Metody

Ze względu na zidentyfikowane różnice w skuteczności klinicznej w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. We wskazaniu zapobieganie i leczenie hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS) analiza przybrała formę analizy kosztów uzupełnionej analizą ilorazu kosztów i efektów, co jest spowodowane brakiem możliwości oszacowania inkrementalnych współczynników efektywności/użyteczności kosztów (ICER/ICUR). Analizę użyteczności kosztów wykonano na podstawie modelu ekonomicznego opartego na danych pochodzących z analizy efektywności klinicznej. W przypadku wskazania dotyczącego hiperurykემii w dniew moczanowej przyjęto 5-letni horyzont analizy, co wynika zarówno z długości badań klinicznych włączonych do analizy jak i stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów przerywających leczenie, czego skutkiem jest brak pacjentów kontynuujących leczenie w obu analizowanych grupach w dłuższym okresie czasu. We wskazaniu dotyczącym hiperurykემii w zespole rozpadu guza przyjęto 7-dniowy horyzont obserwacji co wynika zarówno z czasu trwania badania FLORENCE jak i wytycznych klinicznych. Dawkowanie allopurinolu przyjęto zgodnie z dawkowaniem raportowanym w badaniach klinicznych. Obie analizy przeprowadzono z perspektywy wspólnej i płatnika publicznego, uwzględniając koszty febeksostatu i allopurinolu, a w przypadku wskazania związanego z dną moczanową także koszty hospitalizacji i leków stosowanych przy zaostrzeniach. Dane kosztowe oparto na wykazie leków refundowanych (obwieszczenie MZ z 24 czerwca 2015 r.) oraz danych DGL (wartość refundacji cen leków wg kodów EAN za styczeń-kwiecień 2015). Przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Modele przygotowano w postaci arkusza Excel.

Wyniki

Przewlekła hiperurykémia w dniew moczanowej

W przypadku febeksostatu 80 mg uzyskano ICUR równy 6 833,40 zł/QALY oraz 107 732,33 zł/QALY, odpowiednio z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej. W analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w żadnym z analizowanych scenariuszy, uzyskany ICUR nie przekroczył wartości przyjętego w Polsce progu opłacalności – 119 577 zł. Z perspektywy wspólnej ICUR przekroczył wartość progu tylko w przypadku scenariuszy zakładających uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz jednorocznego horyzontu analizy. Zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej

terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,01) uzyskano dla wariantu, w którym testowano wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

W przypadku febeksostatu 120 mg uzyskano ICUR równy 23 314,97 zł/QALY oraz 171 885,79 zł/QALY, odpowiednio z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej. Z perspektywy wspólnej przekroczono wartość progu opłacalności przyjętego w Polsce – 119 577 zł. W analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w żadnym z analizowanych scenariuszy, uzyskany ICUR nie przekroczył progu – 119 577 zł. Z perspektywy wspólnej ICUR nie przekroczył wartości progu tylko dla trzech scenariuszy, zakładających, że żaden pacjent nie przerywa leczenia, uśrednioną wartości użyteczności oraz jednoroczny horyzont analizy. Podobnie jak w przypadku febeksostatu 80 mg, zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,02) uzyskano dla wariantu, w którym testowano wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Przeprowadzone analizy, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej wykazały, że koszt terapii febeksostatem jest wyższy od kosztów terapii allopurinolem. W perspektywie płatnika publicznego oszacowane koszty terapii febeksostatem wynoszą 6,10 zł i są o 3,09 zł wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 3,01 zł. W perspektywie wspólnej oszacowane koszty terapii febeksostatem wynoszą 33,16 zł i są o 29,02 zł wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 4,14 zł. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości potwierdziła, iż bez względu na przyjęte parametry analizy, febeksostat pozostaje terapią droższą od terapii allopurinolem w leczeniu i zapobieganiu przewlekłej hiperurykemii w zespole rozpadu guza. Należy przy tym podkreślić, iż terapia febeksostatem prowadzi do istotnie statystycznie większego obniżenia poziomu kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurinolem (wyrażonego jako średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA₁₋₈)), co zgodnie z danymi z badania retrospektywnego przytoczonego w wytycznych klinicznych może wiązać się z obniżeniem ryzyka związanego z zespołem rozpadu guza oraz zdarzeń nerkowych. Ze względu na fakt, że w analizie klinicznej, w zakresie punktów końcowych związanych z częstością rozpadu guza lub zdarzeniami nerkowymi nie wykazano różnic istotnych statystycznie lub zdarzenia takie nie wystąpiły, nie zostały one wykorzystane jako podstawa modelu ekonomicznego.

Wnioski

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Podsumowując, analiza ekonomiczna wykazała, że terapia febeksostatem stosowanym w leczeniu przewlekłej hiperurykemii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) jest postępowaniem efektywnym kosztowo w porównaniu do leczenia preparatami refundowanymi w Polsce w danym wskazaniu, tj. allopurinolem.

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Febuksostat, pomimo wyższych kosztów terapii stanowi ważną alternatywę terapeutyczną dla allopurinolu, ze względu na silniejsze obniżanie poziomu kwasu moczowego w surowicy.

Spis treści

Streszczenie	4
Spis treści	7
1 Wstęp	12
1.1 Cel analizy	12
1.2 Zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku	13
1.2.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	13
1.2.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	20
1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych	21
1.3.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	22
1.3.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	24
2 Metodyka	25
2.1 Populacja	25
2.1.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	25
2.1.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	25
2.2 Komparatory	25
2.2.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	25
2.2.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	26
2.3 Perspektywa	27
2.4 Opis modelu	27
2.4.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	27
2.4.1.1 Wartości parametrów przyjętych w modelu.....	28
2.4.1.1.1 Udział pacjentów kontrolowanych/niekontrolowanych/przerywających leczenie	28
2.4.1.1.2 Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzeń dny moczanowej	31
2.4.1.1.3 Użyteczności	31
2.4.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	32
2.4.2.1 Zapobieganie i leczenie pacjentów na podstawie parametrów badania FLORENCE	32
2.4.2.2 Wartości użyteczności	33

2.5	Dane kosztowe	34
2.5.1	Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej	34
2.5.1.1	Koszt substancji czynnych	34
2.5.1.1.1	Febuksostat	34
2.5.1.1.2	Allopurinol.....	36
2.5.1.2	Koszt zaostrzeń.....	36
2.5.1.2.1	Hospitalizacyjne leczenie zaostrzeń	37
2.5.1.2.2	Ambulatoryjne leczenie zaostrzeń	37
2.5.2	Hiperurykémia w zespole rozpadu guza	38
2.5.2.1	Koszt substancji czynnych	39
2.6	Horyzont analizy	40
2.6.1	Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej	40
2.6.2	Hiperurykémia w zespole rozpadu guza	40
2.7	Dyskontowanie	41
2.7.1	Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej	41
2.7.2	Hiperurykémia w zespole rozpadu guza	41
2.8	Analiza wrażliwości	41
2.8.1	Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej	41
2.8.2	Hiperurykémia w zespole rozpadu guza	43
2.9	Analiza progowa.....	44
2.9.1	Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej	44
2.9.2	Hiperurykémia w zespole rozpadu guza	44
3	Wyniki	46
3.1	Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej	46
3.1.1	Analiza podstawowa.....	46
3.1.1.1	Leczenie febeksostat 80 vs allopurinol.....	46
3.1.1.1.1	Perspektywa NFZ.....	46
3.1.1.1.2	Perspektywa wspólna.....	46
3.1.1.2	Leczenie febeksostat 120 vs allopurinol.....	47
3.1.1.2.1	Perspektywa NFZ.....	47
3.1.1.2.2	Perspektywa wspólna.....	48



3.1.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości.....	48
3.1.2.1	Leczenie febuksostat 80 vs allopurinol.....	49
3.1.2.1.1	Perspektywa NFZ.....	49
3.1.2.1.2	Perspektywa wspólna.....	50
3.1.2.2	Leczenie febuksostat 120 vs allopurinol.....	52
3.1.2.2.1	Perspektywa NFZ.....	52
3.1.2.2.2	Perspektywa wspólna.....	53
3.2	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	55
3.2.1	Analiza podstawowa	55
3.2.1.1	Perspektywa NFZ.....	55
3.2.1.2	Perspektywa wspólna.....	56
3.2.2	Jednoczynnikowa analiza wrażliwości	56
3.2.2.1	Perspektywa NFZ.....	56
3.2.2.2	Perspektywa wspólna.....	57
4	Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia	59
4.1	Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	59
4.2	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	61
Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych		63
Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych – diagram QUORUM.....		64
Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności.....		65
	Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	65
	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	65
Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności – diagram QUORUM.....		66
	Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	66
	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	67
Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone.....		68
	Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	68
	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	68
Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone.....		69
	Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	69
	Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	70

Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym	71
Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	71
Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	71
Aneks 8. Założenia przyjęte w scenariuszu podstawowym	72
Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej	72
Hiperurykemia w zespole rozpadu guza	73
Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych	74
Spis tabel	76
Spis rysunków	78
Piśmiennictwo	79

Skróty i akronimy

AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDD	zdefiniowana dawka dobową (z ang. <i>define daily dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ICER	Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe Leki Przeciwzapalne
QALY	Zyskane lata życia z poprawką na jakość życia (ang. <i>quality-adjusted-life-years-gained</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
RSS	Schematu podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)

1 Wstęp

1.1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena ekonomiczna febeksostatu (Adenuric®, dawki 80 mg i 120 mg), wskazanego w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie), a w przypadku dawki 120 mg także w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS). W obu wskazaniach febeksostat porównywano z refundowanymi w Polsce preparatami tj. allopurinolem (Allupol® 100 mg, Milurit® 100 mg, Milurit® 300 mg).

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

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P):	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) • w przypadku febeksostatu w dawce 120 mg dodatkowo dorośli pacjenci z hiperurykemią, poddani chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS)
Rodzaj interwencji (I):	<ul style="list-style-type: none"> • febeksostat
Komparator (C):	<ul style="list-style-type: none"> • allopurinol (Allupol® 100 mg, Milurit® 100 mg, Milurit® 300 mg)
Wyniki (O):	<ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła hiperurykemia (dna moczanowa) <ul style="list-style-type: none"> ○ koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego ○ konsekwencje szacowane jako dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (QALY) ○ efektywność kosztów: ICUR (zł za QALY) • Zespół rozpadu guza <ul style="list-style-type: none"> ○ koszty leczenia z perspektywy wspólnej (chorego i płatnika publicznego) i z perspektywy płatnika publicznego ○ iloraz kosztów i efektów (CER)

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

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

Poniżej przedstawiono zestawienie oszacowań wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii (febuksostatu) oraz allopurinolu w populacjach wskazanych we wniosku.¹

1.2.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Leczenie przewlekłej hiperurykემii w przebiegu dny moczanowej

Febuksostat 80 mg na dobę

Skuteczność

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy oceniano w czterech badaniach porównujących febuksostat w dawce 80 mg na dobę z allopurinolem: APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015. We wszystkich badaniach otrzymano istotny statystycznie wynik na korzyść febuksostatu. Metaanaliza wyników tych czterech badań wykazała istotnie statystycznie częstsze osiągnięcie poziomu kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich trzech miesięcy w grupie febuksostatu, OR=3,20 (95% CI: 2,59; 3,96); p<0,0001; NNTB=4,12 (95% CI: 3,2; 5,7).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu oceniano w dwóch badaniach – APEX i FACT, przy czym dane z badania FACT zaczerpnięto ze strony internetowej clinicaltrials.gov, ponieważ nie były dostępne w publikacji. W obu badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań również wykazała większy odsetek osób osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu w grupie febuksostatu w dawce 80 mg/dobę niż w odniesieniu do grupy allopurinolu, OR=3,27 (95% CI: 1,73; 6,18); p=0,0003; NNTB=3,82 (95% CI: 2,3; 10,8).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu oceniano w badaniu FACT. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść febuksostatu, OR=6,63 (95% CI: 4,03; 10,92); p<0,0001; NNTB=2,39 (95%CI: 2,0; 3,1).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniach APEX, CONFIRMS, FACT i Xu 2015. W każdym z badań wynik był istotny statystycznie na korzyść grupy febuksostatu w dawce 80 mg na dobę. Metaanaliza wszystkich czterech badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty w grupie febuksostatu dawkowanego 80 mg raz na dobę niż w grupie allopurinolu, OR=3,51 (95% CI: 2,60; 4,73); p<0,0001; NNTB=3,32 (95% CI: 2,7; 4,3).

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy w 28. tygodniu pomiędzy febuksostatem w dawce 80 mg a allopurinolem oceniano w badaniach APEX i FACT (dane ze strony internetowej clinicaltrials.gov). W obu badaniach uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść grupy febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febuksostatu w dawce 80 mg na dobę w porównaniu do allopurinolu; WMD=-12,29 (95% CI: -14,41; -10,17); p<0,0001.

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty

Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty oceniana była w badaniach APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov ze względu na brak dokładnych wartości w publikacji. W badaniach APEX i FACT raportowano zmianę względną (procentową), natomiast w badaniach Huang 2014 i Xu 2015 zmianę bezwzględną. W związku z niejednorodnym raportowaniem jednostek miar przeprowadzono dwie metaanalizy. W przypadku obu metaanaliz odnotowano istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febuksostatu w dawce 80 mg w porównaniu z grupą allopurinolu, odpowiednio WMD=-11,61 (95% CI: -13,70; -9,52); p<0,0001 i WMD=-0,85 (-1,18; -0,53); p<0,0001.

- Zmiana liczby guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febuksostatem w dawce 80 mg na dobę a allopurinolem.

W badaniu Huang 2014 punkt końcowy oceniany był w całej populacji badanej. W tym przypadku również nie odnotowano różnic istotnych statycznie pomiędzy rozpatrywanymi terapiami.

- Zmiana wielkości guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W opinii autorów obu badań nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febuksostatem 80 mg/dobę a allopurinolem.

- Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej (*gout flares*) w czasie pierwszych 8 tygodni oceniano w badaniach APEX i FACT. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza obu badań również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą febuksostatu w dawce 80 mg na dobę a grupą allopurinolu, co pozwala wnioskować, że obie grupy były porównywalne pod względem tego punktu końcowego, OR=1,19 (95% CI: 0,89; 1,58); p=0,25.

- Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii oceniano w badaniach APEX, FACT i Huang 2014, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego w publikacji. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza wszystkich trzech badań wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą febuksostatu w dawce 80 mg na dobę a grupą allopurinolu, zarówno przy uwzględnieniu badania Huang 2014, jak i nie uwzględniając tego badania; odpowiednio OR=0,96 (95% CI: 0,58; 1,57); p=0,86 i OR=1,15 (95% CI: 0,86; 1,53); p=0,34.

Przeprowadzenie metaanalizy dla dwóch przypadków wynika z faktu, iż dla badania Huang 2014 zaobserwowano odmienny trend obliczanego ilorazu szans w porównaniu do pozostałych badań. Mając na uwadze, że badanie to dotyczy populacji chińskiej, u której stwierdzono inny metabolizm analizowanych leków niż u populacji kaukaskiej² i że wpływ tego faktu na bezpośredniość pozostaje niejasny, postanowiono w celu dokonania wiarygodnej oceny skuteczności klinicznej rozważyć dwa warianty.

Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane ogółem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W żadnym z badań nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy między grupami. Metaanaliza wszystkich pięciu badań dała wynik istotny statystycznie na korzyść grupy febuksostatu 80 mg/dobę, w której wystąpiło mniej zdarzeń niepożądanych ogółem niż w grupie allopurinolu, OR=0,84 (0,73; 0,98); p=0,02; NNT=26,63 (95% CI: 14,3; 193,3).

- Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie febuksostatu w dawce 80 mg na dobę niż w grupie allopurinolu; OR=0,88 (95% CI: 0,60; 1,28); p=0,49.

- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występowały z porównywalną częstością wśród pacjentów przyjmujących febuksostat w dawce 80 mg na dobę, jak i w grupie pacjentów otrzymujących allopurinol, OR=1,00 (95% CI: 0,78; 1,29); p=0,98.

- Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Częstość występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oceniano w badaniach APEX i CONFIRMS. W żadnym z badań z osobna, jak i w metaanalizie obu badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie, w związku z czym można uznać, że obie grupy są porównywalne pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, OR=2,01 (95% CI: 0,60; 6,69); p=0,25.

- Zgony

Częstość występowania zgonów oceniano we wszystkich włączonych do analizy badaniach. W trzech badaniach (APEX, Huang 2014 i Xu 2015) w czasie trwania badania nie nastąpił zgon żadnego pacjenta. Metaanaliza pozostałych dwóch badań dała wynik nieistotny statystycznie, który pozwala wnioskować, że obie grupy były porównywalne pod względem częstości występowania zgonów, OR=1,00 (95% CI: 0,23; 4,40); p=1,00.

W każdym z badań stwierdzono, iż wystąpienie zgonów nie było związane ze stosowaną terapią lekową. W badaniu CONFIRMS odnotowano cztery zgony: jeden w grupie febuksostatu 80 mg na dobę (obrzęk mózgu/obturacyjna choroba płuc) i trzy w grupie allopurinolu (choroba nadciśnieniowa serca, martwicze zapalenie płuc/sepsa po operacji gruczołka płuc, nagła śmierć). W badaniu FACT odnotowano dwa zgony w grupie febuksostatu 80 mg na dobę: jeden z nich spowodowany był zastoinową niewydolnością serca, natomiast drugi nastąpił w wyniku krwawień zaotrzewnowych.

- Przerwywanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oceniano we wszystkich 5 włączonych do analizy badaniach. W żadnym z badań nie uzyskano wyniku istotnego statystycznie. Metaanaliza badań wykazała wynik nieistotny statystycznie, który pozwala wnioskować, że częstość przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupą febeksostatu w dawce 80 mg na dobę i grupą allopurinolu, OR=1,06 (95% CI: 0,80; 1,40); p=0,68.

Febeksostat w dawce 120 mg na dobę

Skuteczność

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy oceniano w dwóch badaniach dotyczących febeksostatu w dawce 120 mg na dobę – APEX i FACT. W każdym z badań różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie na korzyść febeksostatu w dawce 120 mg na dobę. Metaanaliza obu badań dała wynik istotny statystycznie na korzyść grupy febeksostatu w dawce 120 mg na dobę, który był niemal trzykrotnie lepszy od allopurinolu, OR=6,23 (95% CI: 4,73; 8,20); p<0,0001; NNTB=2,40 (95% CI: 2,1; 2,8).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu oceniano w obu włączonych do analizy badaniach, w których analizowano dawkę 120 mg na dobę. W każdym z badań uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść febeksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 28. tygodniu w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę w porównaniu do grupy allopurinolu, OR=6,09 (95% CI: 2,61; 14,20); p<0,0001; NNTB=2,61 (95% CI: 1,9; 4,3).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu oceniano w badaniu FACT. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść febeksostatu, OR=7,06 (95% CI: 4,20; 11,80); p<0,0001; NNTB=2,34 (95% CI: 1,9; 3,0).

- Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty

Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniu APEX i FACT. W każdym z tych badań uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl podczas ostatniej wizyty w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę niż w grupie allopurinolu, OR=6,34 (95% CI: 4,79; 8,40); $p < 0,0001$; NNTB=2,40 (95% CI: 2,1; 2,8).

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością w 28. tygodniu oceniano w badaniach APEX i FACT (dane z badań pochodzą ze strony clinicaltrials.gov ze względu na brak wartości w publikacji). W obu badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febuksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu, WMD=-19,73 (95% CI: -21,92; -17,55); $p < 0,0001$.

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty

Zmianę poziomu kwasu moczowego w surowicy pomiędzy wartością początkową a wartością podczas ostatniej wizyty oceniano w badaniach APEX i FACT (dane z badania APEX pochodzą ze strony clinicaltrials.gov ze względu na brak wartości parametrów zmienności w publikacji). W obu badaniach uzyskano istotne statystycznie wyniki na korzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febuksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu, WMD=-18,35 (95% CI: -20,44; -16,25); $p < 0,0001$.

- Zmiana liczby guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W obu badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febuksostatem 120 mg/dobę a allopurinolem.

- Zmiana wielkości guzków dnawych

W badaniu APEX i FACT punkt końcowy oceniany był w grupie pacjentów, u której wykryto obecność guzków dnawych we wstępnej fazie badania. W obu badaniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią febuksostatem 120 mg/dobę a allopurinolem.

- Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni oceniano w badaniach APEX i FACT. W obu badaniach zaobserwowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść febuksostatu. Metaanaliza obu badań wykazała istotnie statystycznie większą częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w trakcie pierwszych 8 tygodni w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę w odniesieniu do grupy allopurinolu, OR=2,02 (95% CI: 1,54; 2,66); $p < 0,0001$; NNTH=7,01 (95% CI: 5,1; 11,4). Biorąc jednak pod uwagę, że jest to dawka niestosowana powszechnie w praktyce klinicznej, waga tego wyniku jest niska.

- Częstość występowania dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii

Częstość występowania zaostrzeń dny moczanowej w okresie od 9 tygodnia do końca terapii oceniano w badaniach APEX i FACT, przy czym dane z badania APEX pochodzą ze strony internetowej clinicaltrials.gov, ze względu na brak danych dla tego punktu końcowego zawartych w publikacji. W żadnym z badań nie uzyskano poziomu istotności statystycznej. Metaanaliza obu badań również wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy febuksostatem w dawce 120 mg na dobę a allopurinolem pod względem tego punktu końcowego, OR=1,25 (95% CI: 0,93; 1,68); $p = 0,13$.

Bezpieczeństwo

- Zdarzenia niepożądane ogółem

Metaanaliza badań APEX i FACT pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wykazała istotnie statystycznie rzadsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę w odniesieniu do grupy allopurinolu, OR=0,64 (95% CI: 0,48; 0,85); $p = 0,002$; NNTH=12,36 (95% CI: 7,5; 34,2).

- Poważne zdarzenia niepożądane

Poważne zdarzenia niepożądane występowały z porównywalną częstością w grupie febuksostatu w dawce 120 mg na dobę i w grupie allopurinolu – różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, OR=1,17 (95% CI: 0,68; 2,02); $p = 0,82$.

- Zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym leczeniem oceniano wyłącznie w badaniu FACT. Różnica pomiędzy grupą febuksostatu w dawce 120 mg na dobę a grupą allopurinolu nie była istotna statystycznie, OR=1,08 (95% CI: 0,71; 1,63); $p = 0,7148$.

- Sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane

Częstość występowania sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych oceniano wyłącznie w badaniu APEX. Różnica pomiędzy grupą przyjmujących febeksostat w dawce 120 mg na dobę a grupą otrzymujących allopurinol była nieistotna statystycznie, OR=5,06 (95% CI: 0,59; 43,58); p=0,1402.

- Zgony

W badaniu APEX nie odnotowano żadnego zgonu zarówno w grupie febeksostatu w dawce 120 mg na dobę, jak i w grupie allopurinolu. W badaniu FACT różnica pomiędzy grupami była nieistotna statystycznie, OR=5,10 (95% CI: 0,24; 106,78); p=0,2937.

W badaniu FACT stwierdzono, iż wystąpienie zgonów nie było związane ze stosowaną terapią lekową. Dwa zgony odnotowane w grupie febeksostatu 120 mg na dobę spowodowane były nowotworem jelita grubego oraz zatrzymaniem akcji serca.

- Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych analizowano w obu badaniach włączonych do analizy. Metaanaliza obu badań wykazała brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy analizowanymi grupami, OR=1,76 (95% CI: 0,61; 5,03); p=0,29.

1.2.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Zapobieganie i leczenie hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS)

Febuksostat 120 mg na dobę

Skuteczność

- Zmiana poziomu kwasu moczowego w surowicy

Zmianę poziomu kwasu moczowego pomiędzy wartością początkową a wartością w 8. dniu raportowano w badaniu FLORENCE w postaci średniej wartości pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA₁₋₈). W badaniu uzyskano istotne statystycznie większe obniżenie poziomu kwasu moczowego w surowicy w grupie febeksostatu w dawce 120 mg w porównaniu do grupy allopurinolu; WMD=-194 (95% CI: -242,63; -145,37); p<0,0001.

- Zmiana poziomu kreatyniny w osoczu

Grupy febeksostatu i allopurinolu były porównywalne pod względem średniego obniżenia poziomu kreatyniny w osoczu w 8. Dniu; WMD=4,09 (95% CI: -0,65; 8,83); p=0,0914.

- Utajony (laboratoryjny) TLS

Utajona (laboratoryjna) postać TLS występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie febeksostatu, jak i w grupie allopurinolu stosowanych w ramach profilaktyki TLS; OR=0,86 (95% CI: 0,41; 1,83); p=0,7020.

- Jawny klinicznie TLS

Jawna klinicznie postać TLS występowała z porównywalną częstością zarówno w grupie febeksostatu, jak i w grupie allopurinolu stosowanych w ramach profilaktyki TLS; OR=1,51 (95% CI: 0,25; 9,14); p=0,6545.

- Odpowiedź kliniczna

Odpowiedź kliniczną zdefiniowano jako utrzymywanie stężenia kwasu moczowego poniżej 7,5 mg/dl pomiędzy 3. a 8. dniem leczenia. W badaniu FLORENCE nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą adalimumabu a grupą golimumabu w zakresie analizowanego punktu końcowego; OR=2,39 (95% CI: 0,61; 9,40); p=0,2124.

Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo febeksostatu i allopurinolu porównywano jedynie pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą pacjentów otrzymującą febeksostat a grupą otrzymującą allopurinol w zakresie tego punktu końcowego. Większość ze zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego i nie wymagała przerwania leczenia w trakcie badania klinicznego.

1.3 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Przeprowadzono systematyczny przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych, w których oceniano koszty i efekty zdrowotne stosowania febeksostatu w populacji pacjentów z dną moczanową lub zespołem rozpadu guza. Strategię przeglądu dla baz Medline i Embase przedstawiono w aneksie 1. W aneksie 2. przedstawiono wyniki selekcji prac (diagram QUORUM³).

1.3.1 Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej

Zidentyfikowano 7 prac (3 publikacje pełnotekstowe i 4 doniesienie konferencyjne) spełniające kryteria wyszukiwania. Wyniki oszacowań przedstawionych w tych doniesieniach opisano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Publikacje włączone do opracowania.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Gandhi 2015 ⁴	Dorośli pacjenci z dną moczanową – populacja pacjentów ze Stanów Zjednoczonych	Febuksostat	Allopurinol	Całkowite koszty leczenia pacjenta w ciągu 5 lat oszacowano na 50 295 USD dla febuksostatu i 48 413 USD dla allopurinolu (koszt inkrementalny 1 882 USD). Oszacowany ICER dla febuksostatu w porównaniu z allopurinolem wyniósł 6 322 USD dla leczenia zakończonego sukcesem w ciągu 5 lat. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że przy progu gotowości do płacenia wynoszącym 50 000 USD za leczenie zakończone sukcesem, febuksostat był opcją kosztowo-efektywną w porównaniu z allopurinolem. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej przy progu gotowości do płacenia wynoszącym 10 000 USD lub 50 000 USD za wyleczenie wyniosło odpowiednio 51,5% i 65%.
Jutkowitz 2014 ⁵	Pacjenci, dla których febuksostat lub allopurinol są odpowiednim leczeniem obniżającym poziom kwasu moczowego	Febuksostat	Allopurinol	Allopurinol jest tańszy i bardziej skuteczny niż brak leczenia. Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów dla ustalonej dawki febuksostatu wynosi 40 400 USD/QALY. W przypadku zwiększania dawki febuksostatu leczenie jest bardziej kosztowne i skuteczne niż leczenie allopurinolem w zwiększanej dawce – ICER wynosi 322 800 USD/QALY.
Beard 2014 ⁶	Dorośli pacjenci z przewlekłą dną moczanową i rozwiniętą hiperurykemią	Febuksostat	Allopurinol	W przypadku drugiej linii leczenia febuksostatem 80 mg/120 mg ICER/QALY wyniósł 3 578 GBP w porównaniu do leczenia allopurinolem w 5-letnim horyzoncie czasowym. Dodatkowo jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że ICER przyjmuje wartości w zakresie 2 550-7 165 GBP/QALY przy zmieniających się parametrach. SMC akceptuje febuksostat jako efektywną kosztowo i właściwą opcję drugiej linii leczenia pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w przypadku, gdy allopurinol jest nieodpowiedni, źle tolerowany lub przeciwwskazany.

Publikacja	Populacja	Interwencja	Komparator	Wyniki
Cuesta 2012 ^{7,*}	Pacjenci z przewlekłą dną moczaniową i hiperurykemią – populacja hiszpańska	Febuksostat	Allopurinol	Zastosowanie febuksostatu jako pierwszej lub drugiej linii leczenia jest opcją efektywną, a ICER w porównaniu z leczeniem allopurinolem wynosi od 3 800 EUR do 6 600 EUR. Wyniki sugerują, że febuksostat jest leczeniem efektywnym kosztowo, dla którego ICER jest znacznie poniżej progu gotowości do płacenia, wynoszącego w Hiszpanii 30 000 EUR/QALY.
Jackson 2012 ^{8,*}	Pacjenci, u których poziom kwasu moczowego w surowicy wynosił >9 mg/dl, wymagający profilaktycznego leczenia dny moczaniowej	Febuksostat	Allopurinol	Stosując allopurinol 300mg/100mg jako pierwszą linię leczenia uzyskano koszt 9 242,22 USD dla jednego pacjenta przez 5 lat. W przypadku febuksostatu 80 mg lub 120 mg koszt leczenia jednego pacjenta przez 5 lat był wyższy i wynosił odpowiednio 11 616, 79 USD i 14 499,79 USD.
Redding 2011 ^{9,*}	Pacjenci z dną moczaniową – populacja kanadyjska	Febuksostat	Allopurinol	Analiza podstawowa wykazała, że febuksostat jest opcją efektywną kosztowo w porównaniu z allopurinolem – ICER/QALY wynosi 18 395 USD w przypadku pacjentów z zachowanymi funkcjami nerek oraz 15 468 USD w przypadku pacjentów z uszkodzoną funkcją nerek. W probabilistycznej analizie wrażliwości oszacowano, że febuksostat będzie efektywny kosztowo w populacji z zachowaną funkcją nerek z mniej niż 5% prawdopodobieństwem, że ICER przekroczy 33 000 USD/QALY.
Rashid 2010 ^{10,*}	Pacjenci z przewlekłą dną moczaniową – populacja pacjentów ze Stanów Zjednoczonych	Febuksostat	Allopurinol	Przyjmując społeczny próg efektywności kosztowej na poziomie 150 000 USD/QALY, stosowanie febuksostatu w dnie moczaniowej jest efektywne kosztowo w grupie mężczyzn w wieku 55-75 lat. Stosowanie febuksostatu powoduje zwiększenie QALY o 2% w grupie pacjentów z nadwrażliwością na allopurinol. W analizie podstawowej ICER/QALY wynosił 110 701 USD. Allopurinol powinien być rekomendowany jako pierwsza linia leczenia. Febuksostat może być stosowany jako efektywne kosztowo leczenie alternatywne w określonych grupach wiekowych oraz w przypadku nietolerancji allopurinolu.

* abstrakt konferencyjny; QALY – liczba lat życia skorygowana o jakość; ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.

1.3.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W przypadku hiperurykემii w zespole rozpadu guza, nie zidentyfikowano żadnych opublikowanych analiz ekonomicznych.

2 Metodyka

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

2.1 Populacja

Analiza w obu wskazaniach dotyczy jednego reprezentatywnego pacjenta. Populację docelową określono na podstawie ChPL.¹¹

2.1.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie).

2.1.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci narażeni lub z rozwiniętą hiperurykemią, z planową chemioterapią lub poddawani chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza.

2.2 Komparatory

2.2.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Preparatem z wyboru w warunkach polskiej opieki zdrowotnej, stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) jest allopurinol.

Stosowanie allopurinolu w przypadku zaburzeń pracy nerek wymaga jednak wzmożonego monitorowania efektów terapii, zachowania ostrożności, a także odpowiedniego redukcji przyjmowanej dawki leku. Szczególnie ostatni czynnik z wyżej wymienionych może przyczynić się do obniżenia skuteczności terapii. Ponadto u pacjentów z niewydolnością nerek wystąpić może kumulacja produktu leczniczego. Febuksostat w odróżnieniu od

allopurinolu jest metabolizowany głównie przez wątrobę, dlatego bezpieczniej może być stosowany u chorych z upośledzoną funkcją nerek. Współwystępowanie upośledzonej funkcji nerek w przypadku febuksostatu nie wpływa również na wielkość przyjmowanej dawki.

Ponadto, febuksostat jest zalecany przez wytyczne praktyki klinicznej jako alternatywa dla allopurinolu we wszystkich przypadkach jego nietolerancji, lub braku odpowiedzi na leczenie tym produktem, przy czym wytyczne zgodnie wskazują na wyższą skuteczność febuksostatu wykazaną w badaniach klinicznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie w Polsce refundowane są trzy preparaty, zawierające w swoim składzie substancję czynną – allopurinol:

- Allupol® 100 mg;
- Milurit® 100 mg;
- Milurit® 300 mg.¹²

Na podstawie informacji przedstawionych powyżej, w niniejszej analizie ekonomicznej jako komparator dla febuksostatu wybrano refundowane w Polsce leki, zawierające w swoim składzie substancję czynną – allopurinol.

2.2.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Obecnie w Polsce w zapobieganiu i leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza refundowane są dwa preparaty: allopurinol i rasburykaza.

Aktualnie refundowane preparaty zawierające allopurinol wymieniono w podrozdziale 2.2.1. Rasburykaza (Fasturtec®, grupa limitowa 1048.0, Rasburicasum) jest lekiem podawanym dożylnie, wydawanym bezpłatnie pacjentom w ramach chemioterapii – ze względu na odmienny sposób podania (dożylnie vs doustnie) oraz różną dostępność leków (refundacja w ramach chemioterapii vs refundacja apteczna) rasburykaza nie może stanowić komparatora dla febuksostatu w analizie ekonomicznej.

Na podstawie powyższych informacji, w analizie jako komparator dla febuksostatu wybrano jedynie refundowane w Polsce leki zawierające w swoim składzie substancję czynną – allopurinol.

2.3 Perspektywa

Zarówno w przypadku analizy we wskazaniu związanym z przewlekłą hiperurykemią w dnie moczanowej jak i w tej dotyczącej zespołu rozpadu guza, analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

2.4 Opis modelu

2.4.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o nowy, opracowany w tym celu model w postaci arkusza Microsoft Office Excel, umożliwiający porównanie efektywności kosztowej febuksostatu z allopurinolem.

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

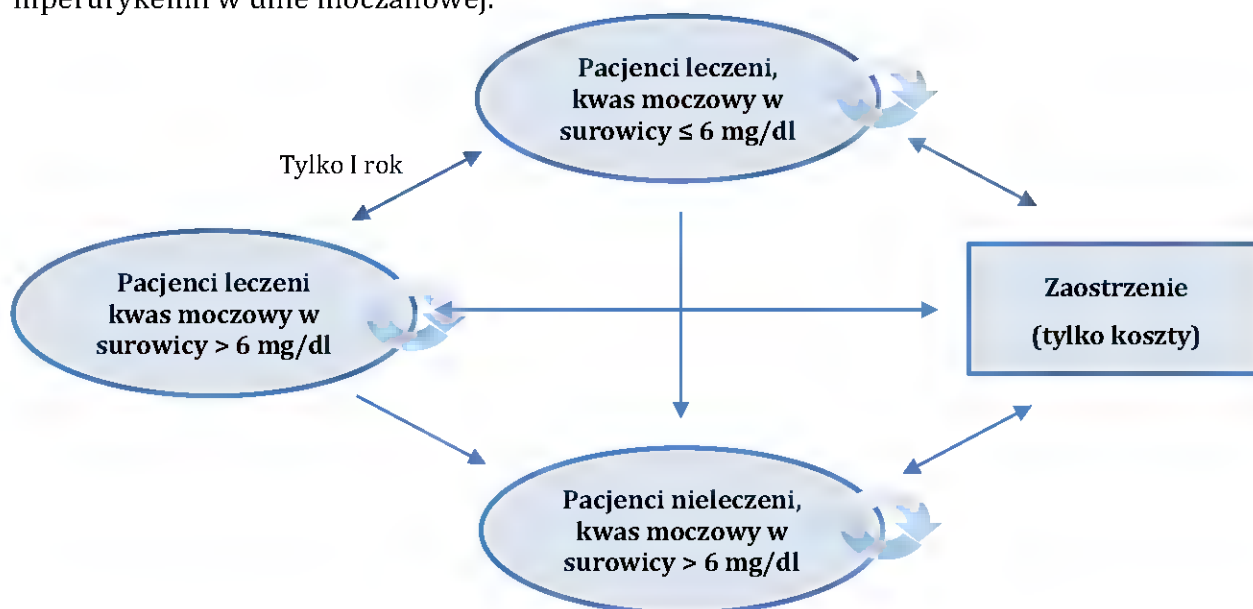
Do modelu włączani są pacjenci z przewlekłą hiperurykemią w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) – dna moczanowa. W momencie włączenia, u wszystkich pacjentów poziom kwasu moczowego w surowicy przekracza 6 mg/dl (> 6 mg/dl, grupa niekontrolowana). W ciągu pierwszego roku leczenia, w każdym kolejnym cyklu leczenia (trzymiesięcznym), określony odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w danym okresie czasu (patrz rozdział 2.4.1.1.1) przechodzi do grupy kontrolowanej, co prowadzi do osiągnięcia maksymalnego odsetka kontrolowanych pacjentów pod koniec pierwszego roku leczenia – założono, że pacjent który osiągnie stan kontrolowany pod koniec pierwszego roku nie traci go, chyba że przerwie leczenie (wyjątek stanowi jeden ze scenariuszy wrażliwości zakładający, że pacjenci przyjmujący allopurinol mogą osiągnąć poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w dowolnym momencie analizy na przestrzeni 5 lat, tj. odsetek pacjentów kontrolowanych wzrasta w czasieⁱ). W trakcie całego założonego horyzontu analizy, pod koniec każdego cyklu, część pacjentów przerywa leczenie i przechodzi do grupy pacjentów nieleczonych, przy czym leczenie przerywają zarówno pacjenci z grupy kontrolowanej jak i niekontrolowanej. W modelu założono, że po przerwaniu leczenia pacjenci uzyskują poziom kwasu moczowego w surowicy > 6 mg/dl. W trakcie całego założonego horyzontu analizy, pacjenci zarówno z grupy kontrolowanej, niekontrolowanej jak i nieleczonej narażeni są na wystąpienie zaostrzeń

ⁱ Jednak liczba pacjentów kontrolowanych maleje, ze względu na możliwość zaprzestania leczenia.

dny moczanowej, która może mieć różne nasilenie, co wiąże się z różnymi kosztami leczenia wynikającymi z konieczności hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego.

Schemat modelu przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 1. Schemat modelu opracowanego dla wskazania dotyczącego przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej.



2.4.1.1 Wartości parametrów przyjętych w modelu

2.4.1.1.1 Udział pacjentów kontrolowanych/niekontrolowanych/przerywających leczenie

Pacjenci kontrolowani/niekontrolowani

Na podstawie wyników badania EXCEL (badanie będące kontynuacją badań FACT i APEX, trwające 40 miesięcy) stwierdzono, że liczba pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl (pacjenci kontrolowani) stabilizuje się po pierwszym roku leczenia.¹³ Dlatego też, w pierwszym roku leczenia, wyróżniono 4 okresy (4 cykle, 3/6/9/12 miesiąc) dla których przyjęto różne wartości odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, natomiast dla kolejnych lat analizy przyjęto stałą wartość (wartość uzyskaną dla 12 miesiąca; wyjątek stanowi jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości).

Wartości odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w danym okresie czasu obliczono na podstawie punktów końcowych opisanych w rozdziale 1.2.1:

- w ciągu 3 miesięcy (punkt końcowy - odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy (febuksostat 80 mg: badania APEX, Huang 2014, Xu 2015, febuksostat 120 mg: badanie APEX));
- w ciągu 6 miesięcy (punkt końcowy - odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w 28. tygodniu (badania APEX, FACT));
- w ciągu 9 miesięcy (punkt końcowy - odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w ciągu ostatnich 3 miesięcy (badanie FACT));
- w 12 miesiącu i kolejnych latach (punkt końcowy - odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w 52. tygodniu (badanie FACT)).

Adekwatnie odsetek pacjentów niekontrolowanych z poziomem kwasu moczowego w surowicy > 6 mg/dl, obliczono na podstawie wzoru: 1- odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl.

W tabeli poniżej zestawiono obliczone wartości.

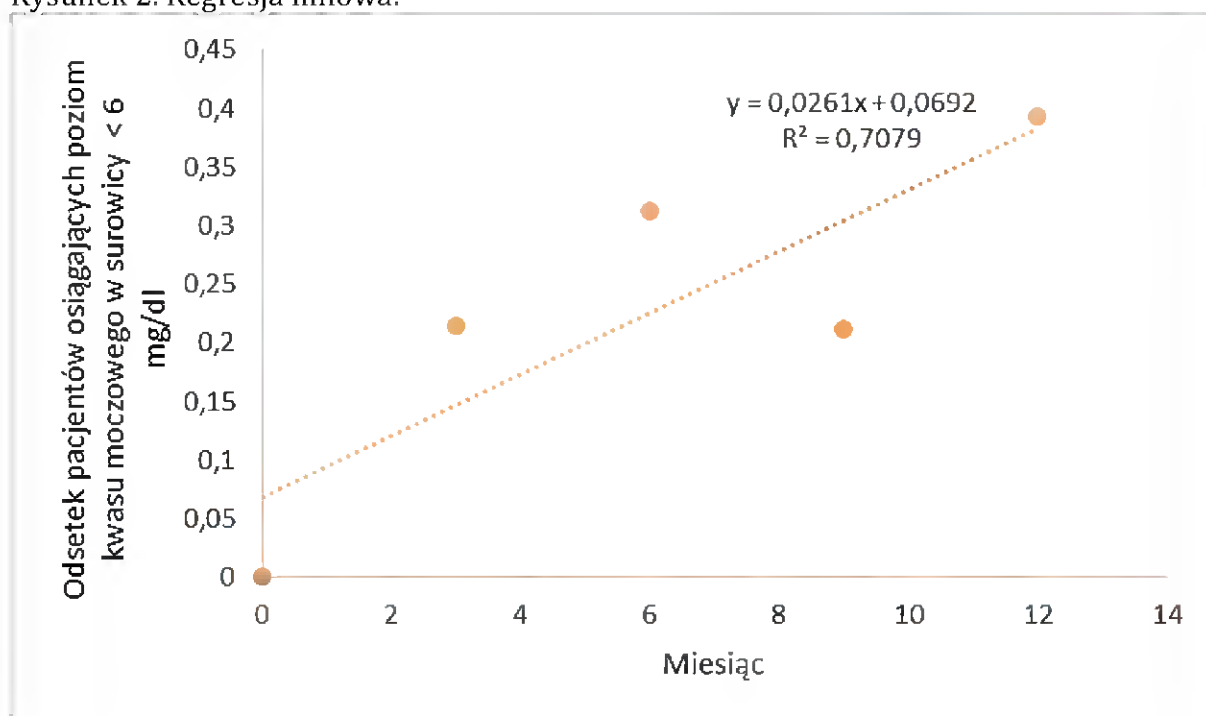
Tabela 3. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w danym okresie czasu (pacjenci kontrolowani).

Okres	Febuksostat 80 [%]	Febuksostat 120 [%]	Allopurinol [%]
3. miesiąc	43	65	21
6. miesiąc	56	71	31
9. miesiąc	53	62	21
12. miesiąc oraz kolejne lata	81	82	39

Ze względu na brak jednoznacznych dowodów potwierdzających stabilność odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, po rocznej terapii allopurinolem (np. badań trwających ponad rok, badanie EXCEL ze względu na swoją konstrukcję w mniejszym stopniu pozwala wnioskować o stabilności stanu chorych przyjmujących allopurinol niż w przypadku pacjentów przyjmujących febuksostat) stałą wartość 39% (wartość znacznie niższa od obserwowanych w przypadku febuksostatu), przyjętą w kolejnych latach analizy testowano w dodatkowym scenariuszu analizy wrażliwości. Na podstawie danych dla pierwszych 12 miesięcy leczenia wyznaczono współczynnik kierunkowy regresji liniowej (uwzględniono również punkt 0 z przypisaną do niego wartością 0, ze względu na uzyskanie lepszego dopasowania prostej regresji do analizowanych danych dla takiej kombinacji wartości - $R^2=0,7079$, dla porównania w przypadku jego nieuwzględnienia - $R^2=0,4174$). Regresja

wykazała wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl o stałą wartość 2,6% w kolejnych miesiącach analizy, co testowano w analizie wrażliwości (patrz rysunek poniżej).

Rysunek 2. Regresja liniowa.



Pacjenci nieleczeni – przerywający leczenie

Zarówno w przypadku pacjentów kontrolowanych (osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl) jak i niekontrolowanych przyjęto jednakowe odsetki pacjentów przerywających leczenie w kolejnych okresach I roku i stały odsetek dla lat kolejnych. Wartości, przyjęte wg danych z publikacji Beard 2013, przedstawiono w poniższej tabeli.¹⁴

Tabela 4. Udział pacjentów przerywających leczenie.

Analizowany okres	Febuksostat 80 [%]	Febuksostat 120 [%]	Allopurinol [%]
miesiące 0-3	17	18	12
miesiące 4-6	14	12	9
miesiące 6-12	15	12	10
kolejne lata	12	18	29

Wartości przedstawione w tabeli powyżej testowano w dwóch scenariuszach analizy wrażliwości: pierwszy scenariusz, zakładający takie same dla wszystkich interwencji, uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz drugi scenariusz, zakładający, że żaden pacjent nie przerywa leczenia.

2.4.1.1.2 Prawdopodobieństwa wystąpienia zaostrzeń dny moczanowej

Częstość występowania ataków dny moczanowej w początkowych okresach leczenia jest wyższa dla febuksostatu (w zestawieniu z allopurinolem, co potwierdzają przeprowadzone do tej pory badania kliniczne porównujące skuteczność obu leków), dlatego też dla pierwszych trzech miesięcy leczenia do obliczenia liczby zaostrzeń przyjęto inne wartości niż dla kolejnych miesięcy i lat. Wartości te przyjęto zgodnie z danymi z Beard 2013 – patrz tabela poniżej.¹⁴

Tabela 5. Wartości parametrów przyjętych w modelu – prawdopodobieństwa.

Parametr		Febuksostat 80	Febuksostat 120	Allopurinol
liczba zaostrzeń u pacjenta w ciągu pierwszych 3 miesięcy		1,121	1,546	0,917
prawdopodobieństwo zaostrzeń po pierwszych 3 miesiącach leczenia	pacjenci kontrolowani (≤ 6 mg/dl)	0,6456		
	pacjenci niekontrolowani i nieleczeni (>6 mg/dl)	0,751	0,755	0,747

W analizie wrażliwości testowano uśrednioną, taką samą dla wszystkich analizowanych interwencji, wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych.

2.4.1.1.3 Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności przypisanych stanom związanym z hiperurykemią w dnie moczanowej przeprowadzono przegląd systematyczny w bazach danych EMBASE i Medline (Elsevier). Strategię przeglądu baz danych umieszczono w aneksie 3., a selekcję badań zobrazowaną na diagramie QUORUM – w aneksie 4. analizy. Tabelaryczne zestawienie zidentyfikowanych wartości użyteczności przedstawiono w aneksie 7.

Wartości użyteczności w modelu przyjęto na podstawie publikacji Beard 2013.⁶ Wyróżniono wartości użyteczności dla pacjentów kontrolowanych (osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl) oraz niekontrolowanych i nieleczonych

(nieosiągających poziomu kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl) – patrz tabela poniżej.

Tabela 6. Wartości użyteczności.

Grupa	Febuksostat 80	Febuksostat 120	Allopurinol
pacjenci kontrolowani (≤ 6 mg/dl)		0,746	
pacjenci niekontrolowani i nieleczeni (>6 mg/dl)	0,702	0,700	0,704

W analizie wrażliwości testowano uśrednioną, taką samą dla wszystkich analizowanych interwencji, wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych.

2.4.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

2.4.2.1 Zapobieganie i leczenie pacjentów na podstawie parametrów badania FLORENCE

Model oparto na założeniach wynikających z parametrów randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania FLORENCE¹⁵, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo febeksostatu 120 mg z allopurinolem w dawkach 200 mg, 300 mg lub 600 mg (dawka allopurinolu w zależności od decyzji prowadzącego leczenie pacjenta). W badaniu pacjenci mogli przyjmować badane leki od 7 do 9 dni, oceniani natomiast byli po 7 dniach (w 8 dniu leczenia) w przypadku pierwszorzędných punktów końcowych oraz po 5 dniach leczenia w przypadku pozostałych punktów końcowych (również w 8 dniu leczenia, co wynika z faktu iż punkty takie oceniane były od dnia rozpoczęcia chemioterapii, a więc 2 dni od przyjęcia pierwszych dawek febeksostatu i allopurinolu).

Zgodnie z powyższym, analizę ekonomiczną we wskazaniu dotyczącym przewlekłej hiperurykემii w zespole rozpadu guza oparto w analizie podstawowej na porównaniu 7-dniowej terapii febeksostatem w dawce 120 mg lub allopurinolem w średniej dawce wynikającej z badania FLORENCE, równej 349,9 mg. W analizie wrażliwości testowano również (w poszczególnych scenariuszach) wydłużenie czasu terapii do 9 dni oraz minimalną i maksymalną dawkę allopurinolu, wynikającą z badania FLORENCE. Tabela poniżej przedstawia zestawienie przyjmowanych przez pacjentów w badaniu FLORENCE dawek allopurinolu.

Tabela 7. Zestawienie dawek allopurynolu przyjmowanych przez pacjentów w badaniu FLORENCE.

Substancja czynna	Odsetek pacjentów	Dawka [mg]
Allopurinol	0,5%	200,0
	82,7%	300,0
	16,8%	600,0
Średnia dawka [mg]	349,9	

W analizie przedstawiono również istotnie statystyczną różnicę uzyskanych efektów zdrowotnych, wyrażoną w postaci średniej wartości pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA1-8). Ze względu na przedstawienie różnicy uzyskanych efektów zdrowotnych w sposób niepozwalający na wydzielenie grup pacjentów osiągających poszczególne wyniki leczenia, w analizie nie było możliwe obliczenie inkrementalnych współczynników efektywności/użyteczności kosztów (ICER/ICUR). W związku z tym, pomimo większej skuteczności klinicznej febuksostatu potwierdzonej badaniem FLORENCE, możliwe było jedynie obliczenie ilorazu kosztu i efektu (CER).

2.4.2.2 Wartości użyteczności

Przyjęte w analizie wartości użyteczności zidentyfikowano w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego Shabaruddin 2013¹⁶, w którym poszukiwano badań oceniających jakość życia pacjentów poddawanych chemioterapii, u których stwierdzono zdarzenia niepożądane (jednym z kryteriów wykluczenia był brak informacji o wartości użyteczności u pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych). W modelu uwzględniono jedynie badania, w których podano wartości dla stanu podstawowego, bez zdarzeń niepożądanych, a więc odrzucono m.in. badanie w którym stanem podstawowym były stałe nudności. Odrzucono także badania w których stan podstawowy opisano w sposób niepozwalający na stwierdzenie przydatności badania w analizie lub wykluczający jego przydatność ze względu np. na brak leczenia lub leczenie chirurgiczne.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie 11 wyselekcjonowanych badań z których pochodzą wartości użyteczności wykorzystane w obliczeniu QALY w modelu. W analizie podstawowej przyjęto średnią wartość użyteczności z badań, natomiast w analizie wrażliwości wartości minimalne i maksymalne.

Tabela 8. Zestawienie wartości użyteczności stanowiących podstawę obliczeń QALY w modelu.

Kod badania	Wartość użyteczności		
Nafees et al (2008) ¹⁷	0,653		
Beusterien et al (2009) ¹⁸	0,88		
Beusterien et al (2010) ¹⁹	0,78		
Franic et al (2003) ²⁰	0,856		
Grunberg et al (2002) ²¹	0,88		
Best et al (2010) ²²	0,64		
Brown et al (2001) ²³	0,84		
Hutton et al (1996) ²⁴	0,81		
Lloyd et al (2006) ²⁵	0,715		
Ossa et al (2007) ²⁶	0,86		
Hutton et al (1996) ²⁷	0,81		
wartość użyteczności	średnia	minimalna	maksymalna
	0,79	0,64	0,88

2.5 Dane kosztowe

2.5.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

2.5.1.1 Koszt substancji czynnych

2.5.1.1.1 Febuksostat

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o finansowanie febuksostatu w trybie refundacji leku z odpłatnością ryczałtową w ramach istniejącej grupy limitowej: 145,0, leki stosowane w leczeniu dny.

Wniosek refundacyjny złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje 2 rodzaje opakowań preparatu Adenuric®:

- 80 mg x 28 tabletek;
- 120 mg x 28 tabletek.



Tabela 9. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Adenuric®.

Kategoria	Adenuric® 80 mg 28 tabl.	Adenuric® 120 mg 28 tabl.
Cena zbytu netto (zł)	█	█
Urzędowa cena zbytu (zł)	█	█
Cena hurtowa brutto (zł)	█	█
Cena detaliczna (zł)	█	█
Wysokość limitu finansowania (zł)	█	█
Odpłatność	█	█
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (zł)	█	█
Koszt NFZ (zł)	█	█
Liczba DDD w opakowaniu	█	█
Koszt DDD z perspektywy NFZ (zł)	█	█
Koszt DDD z perspektywy wspólnej (zł)	█	█

Dawkowanie febuksostatu szacowano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Adenuric® 80 mg i 120 mg:¹¹

- zalecana dawka dobową produktu Adenuric wynosi 80 mg. W przypadku gdy po 2-4 tygodniach leczenia stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi jest > 6mg/dl (357 μmol/l), można rozważyć zwiększenie dawki produktu do 120 mg raz na dobę.

2.5.1.1.2 Allopurinol

Ceny poszczególnych preparatów zawierających allopurinol, obecnie refundowanych w ramach grupy limitowej 145.0 ustalono w oparciu o aktualną w chwili wykonywania analizy listę leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2015) – patrz tabela poniżej.¹² Dane dotyczące sprzedaży refundowanych leków z grupy 145.0 uzyskano z komunikatu DGL, dotyczącego wartości refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - kwiecień 2015).²⁹ W niniejszej analizie ekonomicznej, wszystkie refundowane w Polsce preparaty, zawierające allopurinol analizowano łącznie. W obliczeniach dla wszystkich leków zawierających allopurinol przyjęto jedną cenę za DDD, uśrednioną udziałami w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów.

Tabela 10. Ceny preparatów zawierających allopurinol.

Preparat	DDD w opakowaniu	Udział w rynku sprzedaży* [%]	Koszt dawki dobowej	
			Perspektywa NFZ [zł]	Perspektywa wspólna
Allupol® 100 mg, 50 tabl.	12,5	3	0,4312	0,6888
Milurit® 100 mg, 50 tabl.	12,5	34	0,4312	0,6872
Milurit® 300 mg, 30 tabl.	22,5	63	0,5271	0,6693
Średni koszt dawki dobowej allopurinolu			0,4914	0,6760

* sprzedaż dobowych dawek

W analizie podstawowej wartość dawki dobowej ustalono na podstawie badań klinicznych – 300 mg.¹ W analizie wrażliwości testowano dwa warianty:

- 251 mg: średnia dawka stosowana przez polskich pacjentów, obliczona na podstawie dostępnych danych, stwierdzających, że blisko dwie trzecie polskich pacjentów (63%) otrzymuje dawkę od 100 do 200 mg na dobę, nieco ponad jedna trzecia (36%) dawkę od 300 do 500 mg na dobę, a 2% dawkę 600 mg na dobę lub większą.³⁰
- 400 mg: wartość DDD allopurinolu ze strony WHO.³¹

2.5.1.2 Koszt zaostżeń

Zaostżenia dny moczanej mogą być leczone w szpitalu bądź ambulatoryjnie. W modelu uwzględniono jedynie średni koszt hospitalizacji oraz koszty leków stosowanych w leczeniu ataków dny moczanej. Nie uwzględniono kosztów profilaktyki przeciwko zaostżeniom, ponieważ w takim samym stopniu są one ponoszone zarówno w przypadku pacjentów stosujących febeksostat jak i allopurinol.

Chory z napadem dny moczanowej czy bólem stawu o niejasnej przyczynie oraz ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi jest w większości przypadków diagnozowany przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ).³⁰ W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w modelu, założono, że ambulatoryjne leczenie zaostrzeń odbywa się w ramach POZ, finansowanej na podstawie wynegocjowanego ryczałtu miesięcznego, co nie przyczynia się do generowania dodatkowych kosztów.

2.5.1.2.1 Hospitalizacyjne leczenie zaostrzeń

Ostre ataki dny moczanowej rzadko prowadzą do hospitalizacji.³² Zdecydowana większość ataków dny jest leczona w trybie ambulatoryjnym.³⁰ Na podstawie dostępnych danych udział pacjentów z zaostrzeniami wymagających hospitalizacji określono na 5%.³²

W systemie JGP hospitalizacje z powodu dny moczanowej rozliczane są w ramach grupy H98 (krystalopatie). Średnia wartość hospitalizacji w ramach grupy H98 w roku 2014 wynosiła: 1 905,53 zł. Wartości testowano w szerokim zakresie zmienności ($\pm 50\%$) w analizie wrażliwości.

Tabela 11. Średnia wartość hospitalizacji w grupie H98.

Kod grupy JGP	Nazwa grupy JGP	Średnia wartość hospitalizacji
H98	Krystalopatie	1 905,53 zł

2.5.1.2.2 Ambulatoryjne leczenie zaostrzeń

Czas trwania terapii ostrego ataku dny może wahać się od kilku dni (np. u pacjentów leczonych w ciągu kilku godzin od wystąpienia objawów) do kilku tygodni (np. u pacjentów u których leczenie rozpoczęto po czterech lub pięciu dniach od wystąpienia objawów). Większość pacjentów wymaga leczenia nie więcej niż 5-7 dni/3-10 dni, jeżeli rozpoczęli leczenie w ciągu 12 do 36 godzin od wystąpienia objawów.^{33, 34} W analizie podstawowej przyjęto, że ambulatoryjne leczenie zaostrzenia dny moczanowej trwa średnio 5 dni. Ze względu na podane w literaturze, różne przedziały, dotyczące czasu trwania ataku, w analizie wrażliwości wartość 5 dni testowano $\pm 50\%$.

Według opinii eksperta () w Polsce stosuje się następujące schematy leczenia zaostrzenia dny moczanowej w warunkach ambulatoryjnych:

- niesteroidowe leki przeciwzapalne – monoterapia;
- kolchicyna – monoterapia;

- steryd – monoterapia;
- niesteroidowe leki przeciwzapalne + kolchicina;
- steryd + kolchicina;
- steryd + opioid.

W tabeli poniżej przedstawiono jak często dany schemat stosowany jest przez pacjentów.

Tabela 12. Schematy leczenia zaostrzenia dny moczanowej w warunkach ambulatoryjnych.

Schemat	Częstość stosowania [%]
NLPZ monoterapia	30
Kolchicina monoterapia	30
Steryd monoterapia	20
NLPZ+kolchicina	10
Steryd+kolchicina	6
Steryd+opiooid	4

Koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej obliczono biorąc pod uwagę schematy wymienione powyżej oraz listę leków refundowanych (Obwieszczenie MZ z dnia 24.06.2015). Ceny uwzględnione w modelu uśredniono udziałami w rynku sprzedaży poszczególnych preparatów (komunikat DGL - wartość refundacji cen leków wg kodów EAN za styczeń-kwiecień 2015) oraz częstością stosowania danego schematu leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono ceny wprowadzone do modelu.

Tabela 13. Koszt substancji czynnych stosowanych w leczenia zaostrzenia dny moczanowej w warunkach ambulatoryjnych.

Koszt dawki dobowej z perspektywy NFZ (zł)	Koszt dawki dobowej z perspektywy wspólnej (zł)
0,3569	2,3319

2.5.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Jedynymi parametrami wpływającymi na koszty są dawkowanie allopurinolu oraz horyzont analizy – ze względu na fakt że stanowią one również podstawę założeń modelu omówiono je w rozdziale 2.5.2.

2.5.2.1 Koszt substancji czynnych

Koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu hiperurykემii w zespole rozpadu guza jest tożsamy z kosztem substancji czynnych stosowanych w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w dnie moczanowej (patrz rozdział 2.5.1.1). W przypadku hiperurykემii w zespole rozpadu guza stosuje się jedynie febuksostat 120 mg.

Dawkowanie febuksostatu stosowanego w leczeniu hiperurykémii w zespole rozpadu szacowano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego Adenuric® 120 mg:¹¹

- zalecana doustna dawka produktu ADENURIC to 120 mg raz na dobę, niezależnie od spożycia posiłku.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

2) ryczałtowej – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
- zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;

4) 30% – leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.1

Mając na uwadze powyższe zapisy, należy wnioskować, że wysokość refundacji febuksostatu w leczeniu hiperurykემii w zespole rozpadu guza powinna wynosić 50%. Nie mniej ze względu na fakt, że preparaty allopurinołu, pomimo spełnienia kryterium 50% odpłatności we wskazaniu hiperurykémia w zespole rozpadu guza są refundowane tylko z odpłatnością ryczałtową, w analizie podstawowej zdecydowano o ujednoczeniu sposobu odpłatności i przyjęciu odpłatności w postaci ryczału także w przypadku febuksostatu. W analizie wrażliwości testowano dodatkowo scenariusz zakładający odpłatność za febuksostat wynikającą z ustawy tj. 50%.

2.6 Horyzont analizy

2.6.1 Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej

W analizie przyjęto 5-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont wynika z czasu trwania dostępnych badań klinicznych porównujących skuteczność febuksostatu z allopurinolem (6-48 miesięcy), a także faktu, iż przy założonym odsetku pacjentów przerywających leczenie liczba pacjentów wciąż otrzymujących leczenie jest bliska 0. Należy zwrócić uwagę, że dla przyjętych parametrów analizy nie ma sensu wydłużać horyzontu obserwacji (uwaga analityków AOTMiT), nie mniej w celu przetestowania wpływu horyzontu czasowego na wyniki w analizie wrażliwości testowano także jednoroczny horyzont analizy.

2.6.2 Hiperurykémia w zespole rozpadu guza

W analizie podstawowej przyjęto 7-dniowy horyzont obserwacji, co wynika z czasu podawania pacjentom febuksostatu i allopurinołu w badaniu FLORENCE. W analizie wrażliwości zwiększono dodatkowo horyzont do 9 dni, zgodnie z maksymalnym czasem podawania leku w badaniu FLORENCE, co odpowiada również zaleceniom wytycznych klinicznych (wytyczne mówią o maksymalnym czasie trwania terapii allopurinolem).³⁵

2.7 Dyskontowanie

2.7.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

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

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

2.7.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W związku z 7-dniowym horyzontem analizy nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

2.8 Analiza wrażliwości

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

2.8.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- dyskontowanie – wg zaleceń AOTM/AOTMiT:³⁶
 - 5% dla kosztów i efektów;
 - 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów;
 - brak dyskontowania kosztów i efektów;
- dawkowanie allopurinolu:
 - dawka stosowana przez pacjentów w Polsce;
 - DDD podane na stronie WHO;
- odsetek pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl:
 - wzrost odsetka pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, w przypadku allopurinolu;
- średni koszt hospitalizacji w grupie H98:
 - wartość zwiększona o 50%;
 - wartość pomniejszona o 50%;
- czas trwania zaostrzenia dny moczanowej:
 - wartość zwiększona o 50%;

- wartość pomniejszona o 50%;
- udział pacjentów przerywających leczenie:
 - uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywający leczenie;
 - żaden pacjent nie przerywa leczenia;
- prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzeń dny moczanowej:
 - uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych;
- użyteczność:
 - uśredniona wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych;
- horyzont analizy:
 - 1 rok.

Tabela 14. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie																
dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów	5% dla kosztów i efektów 5% dla kosztów, brak dyskontowania efektów brak dyskontowania kosztów i efektów	zgodnie z zaleceniami AOTM/AOTMiT ³⁶																
dawkowanie allopurinolu	300 mg – wartość przyjęta na podstawie dawki stosowanej w badaniach klinicznych	251 mg – dawka stosowana przez pacjentów w Polsce 400 mg – DDD podane na stronie WHO	stosowanie przez pacjentów odmiennych dawek allopurinolu																
odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl	stała wartość w kolejnych latach analizy, obliczona na podstawie punktu końcowego – odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w 52. tygodniu (badanie FACT) – 39% dla allopurinolu	wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, wartość uzyskana na podstawie regresji liniowej	brak badań trwających ponad rok, potwierdzających stabilność odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, po rocznej terapii allopurinolem																
średni koszt hospitalizacji w grupie H98	1 905,53 zł – na podstawie JGP, średnia wartość hospitalizacji za rok 2014	wartość maksymalna +50% - 2 858,30 zł wartość minimalna -50% - 952,77 zł	testowanie max i min zakresów zmienności średniego kosztu hospitalizacji w grupie H98																
czas trwania zaostrzenia dny moczanowej	średni czas trwania zaostrzenia dny moczanowej ustalony na podstawie dostępnych informacji źródłowych – 5 dni	wartość maksymalna +50% - 7,5 dni wartość minimalna -50% - 2,5 dni	różne przedziały, dotyczące czasu trwania ataku dny moczanowej (3-10; 5-7)																
udział pacjentów przerywających leczenie	wartości podane w publikacji Beard 2013	uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywający leczenie <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th>cykl</th> <th>F80 [%]</th> <th>F120 [%]</th> <th>A [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>16</td> <td>16</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>	cykl	F80 [%]	F120 [%]	A [%]	1	16	16	16	2	12	12	12	3-4	12	12	12	testowanie wpływu stałości (dla wszystkich analizowanych interwencji), wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie na ostateczne wyniki analizy
cykl	F80 [%]	F120 [%]	A [%]																
1	16	16	16																
2	12	12	12																
3-4	12	12	12																
	cykl	F80 [%]	F120 [%]	A [%]															

Zmienna testowana	Analiza podstawowa				Analiza wrażliwości			Uzasadnienie
					* 20	20	20	
	1	17	18	12	żaden pacjent nie przerywa leczenia			
	2	14	12	9	cykl	F80 [%]	F120 [%]	A [%]
	3-4	15	12	10	1	0	0	0
	**	12	18	29	2	0	0	0
					3-4	0	0	0
					*	0	0	0
prawdopodobieństwo zaostreżeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	wartości podane w publikacji Beard 2013				uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostreżeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia dla wszystkich interwencji – 0,751			testowanie wpływu stałości (dla wszystkich analizowanych interwencji), wartości prawdopodobieństwa zaostreżeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych
	Int.	F80	F120	A				
	p.	0,751	0,755	0,747				
użyteczność dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	wartości podane w publikacji Beard 2013				uśredniona wartość użyteczności dla wszystkich interwencji – 0,702			testowanie wpływu stałości (dla wszystkich analizowanych interwencji), wartości użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych na ostateczne wyniki analizy
	Int.	F80	F120	A				
	u.	0,702	0,700	0,704				
horyzont analizy	5 lat – czas trwania badań, dodatkowo, przy założonym odsetku pacjentów przerywających leczenie liczba pacjentów wciąż otrzymujących leczenie jest bliska 0				1 rok			testowanie wpływu czasu horyzontu analizy

F80- febeksostat 80, F120 – Febuksostat 120, A – allopurinol, m. – miesiąc, ** - kolejne lata; Int. – interwencja; p. – prawdopodobieństwo; u. – użyteczność.

2.8.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

W ramach jednoczynnikowej analizy wrażliwości testowano następujące parametry:

- dawkowanie allopurinolu:
 - minimalna dawka z badania FLORENCE;
 - maksymalna dawka z badania FLORENCE.
- czas trwania leczenia febeksostatem lub allopurinolem – horyzont analizy:
 - 9 dni.
- wartości użyteczności wykorzystane w analizie ilorazu kosztów i efektów:
 - minimalna wartość z badań zidentyfikowanych w przeglądzie Shabaruddin 2013¹⁶;
 - maksymalna wartość z badań zidentyfikowanych w przeglądzie Shabaruddin 2013¹⁶.

- Odpłatność za febeksostat:
 - Na poziomie 50%.

Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości.

Zmienna testowana	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
dawkowanie allopurinolu	349,9 mg	200 mg 600 mg	analiza podstawowa: średnia dawka z badania FLORENCE analiza wrażliwości: dawka minimalna i maksymalna z badania FLORENCE
czas trwania leczenia febeksostatem lub allopurinolem – horyzont analizy	7 dni	9 dni	analiza podstawowa: czas trwania obserwacji w badaniu FLORENCE analiza wrażliwości: maksymalny czas terapii z badania FLORENCE a także maksymalny czas terapii z wytycznych klinicznych
wartości użyteczności wykorzystane w analizie ilorazu kosztów i efektów	0,79	0,64 0,88	średnia, minimalna i maksymalna wartość z badań zidentyfikowanych w przeglądzie Shabaruddin 2013 ¹⁶
Odpłatność za febeksostat	ryczałt	50%	analiza podstawowa: spójność z odpłatnością za allopurinol analiza wrażliwości: wartość wynikająca z ustawy


2.9 Analiza progowa

2.9.1 Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

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

2.9.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Ze względu na brak możliwości wyznaczenia inkrementalnych współczynników efektywności/użyteczności kosztów (ICER/ICUR) analiza progowa w przypadku wskazania dotyczącego przewlekłej hiperurykემii w zespole rozpadu guza przyjęła



formę oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej (febuksostatu) przy której różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej (febuksostatu) a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (allopurinolu) jest równa zero.

3 Wyniki

3.1 Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej

3.1.1 Analiza podstawowa

3.1.1.1 Leczenie febuksostat 80 vs allopurinol

3.1.1.1.1 Perspektywa NFZ

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego leczenie febuksostatem 80 mg jest droższe od leczenia allopurinolem o 151,34 zł, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,02. Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) w 5-letnim horyzoncie został oszacowany na poziomie 6 833,40 zł/QALY – patrz tabela poniżej.

Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, 5-letni horyzont.

Kategoria		Febuksostat 80 [zł]	Allopurinol [zł]	Różnica febuksostat 80 vs allopurinol [zł]
Koszty				
substancja czynna		319,80	168,76	151,04
zaostżenia	leczenie hospitalizacyjne	1 230,70	1 230,41	0,30
	leczenie ambulatoryjne	21,90	21,89	0,01
SUMA		1 572,40	1 421,06	151,34
QALY				
QALY		3,33	3,31	0,02
ICUR				6 833,40
Cena progowa febuksostatu				nd.*

* nd. – limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Adenuric®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto febuksostatu może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (ponieważ ICER jest poniżej progu a limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny)

3.1.1.1.2 Perspektywa wspólna

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy wspólnej leczenie febuksostatem 80 mg jest droższe od leczenia allopurinolem o 2 385,94 zł, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,02. Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) w 5-letnim horyzoncie został oszacowany na poziomie 107 732,33 zł/QALY. Cena zbytu netto febuksostatu 80 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia

skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu - 119 577 zł, wynosi 123,61 zł – patrz tabela poniżej.

Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna 5-letni horyzont.

Kategoria		Febuksostat 80 [zł]	Allopurinol [zł]	Różnica febuksostat 80 vs allopurinol [zł]
Koszty				
substancja czynna		2 617,78	232,17	2 385,61
zaostżenia	leczenie hospitalizacyjne	1 230,70	1 230,41	0,30
	leczenie ambulatoryjne	143,08	143,04	0,03
SUMA		3 991,56	1 605,62	2 385,94
QALY				
QALY		3,33	3,31	0,02
ICUR				107 732,33
Cena progowa febuksostatu				123,61

3.1.1.2 Leczenie febuksostat 120 vs allopurinol

3.1.1.2.1 Perspektywa NFZ

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy płatnika publicznego leczenie febuksostatem 120 mg jest droższe od leczenia allopurinolem o 293,01 zł, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,01. Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) w 5-letnim horyzoncie został oszacowany na poziomie 23 314,97 zł/QALY – patrz tabela poniżej.

Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ 5-letni horyzont.

Kategoria		Febuksostat 120 [zł]	Allopurinol [zł]	Różnica febuksostat 120 vs allopurinol [zł]
Koszty				
substancja czynna		434,16	168,76	265,40
zaostżenia	leczenie hospitalizacyjne	1 257,53	1 230,41	27,13
	leczenie ambulatoryjne	22,38	21,89	0,48
SUMA		1 714,07	1 421,06	293,01
QALY				
QALY		3,32	3,31	0,01

ICUR	23 314,97
Cena progowa febeksostatu	nd.*

* nd. – limit finansowania nie zależy od ceny zbytu netto preparatu Adenuric®, a jedynie od liczby DDD w opakowaniu oraz od podstawy limitu, w związku z czym cena zbytu netto febeksostatu może być dowolnie wysoka z perspektywy NFZ (ponieważ ICER jest poniżej progu a limit finansowania nie ulega wzrostowi wraz ze wzrostem ceny)

3.1.1.2.2 Perspektywa wspólna

Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy wspólnej leczenie febeksostatem 120 mg jest droższe od leczenia allopurinolem o 2 160,19 zł, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,01. Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) w 5-letnim horyzoncie został oszacowany na poziomie 171 885,79 zł/QALY – patrz tabela poniżej. Cena zbytu netto febeksostatu 120 mg, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu - 119 577 zł, wynosi 79,44 zł – patrz tabela poniżej.

Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna 5-letni horyzont.

Kategoria	Febuksostat 120 [zł]	Allopurinol [zł]	Różnica febeksostat 120 vs allopurinol [zł]	
Koszty				
substancja czynna	2 362,08	232,17	2 129,91	
zaostżenia	leczenie hospitalizacyjne	1 257,53	1 230,41	27,13
	leczenie ambulatoryjne	146,19	143,04	3,15
	SUMA	3 765,81	1 605,62	2 160,19
QALY				
QALY	3,32	3,31	0,01	
ICUR			171 885,79	
Cena progowa febeksostatu			79,44	

3.1.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

Jednoczynnikową analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych.

3.1.2.1 Leczenie febuksostat 80 vs allopurinol

3.1.2.1.1 Perspektywa NFZ

W przypadku perspektywy NFZ, wyniki analizy jednoczynnikowej wykazały, że dla wszystkich analizowanych scenariuszy, leczenie febuksostatem 80 mg w porównaniu z allopurinolem jest kosztowo efektywne. W żadnym scenariuszu inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności nie przekroczył progu 119 577 zł. Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na wzrost wartości współczynnika ICUR jest dobową dawką allopurinolu stosowaną przez polskich pacjentów. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,01) otrzymano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników jednoczynnikowej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 20. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ.

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 80	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszty (zł)	1 572,40	1 421,06	151,34	6 954,75	nd.
	QALY	3,24	3,22	0,02		
Brak dyskontowania efektów	Koszty (zł)	1 572,40	1 421,06	151,34	6 544,55	nd.
	QALY	3,56	3,54	0,02		
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszty (zł)	1 715,84	1 553,84	162,01	7 005,87	nd.
	QALY	3,56	3,54	0,02		
Dawka allopurinolu stosowana przez polskich pacjentów	Koszty (zł)	1 572,40	1 393,50	178,90	8 078,00	nd.
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Dawka allopurinolu podana na stronie WHO	Koszty (zł)	1 572,40	1 477,31	95,09	4 293,39	nd.
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, w przypadku allopurinol	Koszty (zł)	1 572,40	1 438,62	133,78	zdominowana	nd.
	QALY	3,33	3,34	-0,01		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 +50%	Koszty (zł)	2 187,75	2 036,26	151,49	6 840,11	nd.
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 -50%	Koszty (zł)	957,05	805,86	151,19	6 826,68	nd.
	QALY	3,33	3,31	0,02		

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 80	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej +50%	Koszty (zł)	1 583,35	1 432,01	151,34	6 833,51	nd.
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej -50%	Koszty (zł)	1 561,45	1 410,11	151,34	6 833,28	nd.
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie	Koszty (zł)	1 536,60	1 435,70	100,90	7 587,93	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Żaden pacjent nie przerywa leczenia	Koszty (zł)	2 151,08	1 871,05	280,03	3 621,58	nd.
	QALY	3,44	3,36	0,08		
Uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	1 572,43	1 427,26	145,17	6 554,77	nd.
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Uśredniona wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	1 572,40	1 421,06	151,34	4 903,42	nd.
	QALY	3,33	3,30	0,03		
Horyzont analizy: 1 rok	Koszty (zł)	422,91	375,58	47,33	6 414,32	nd.
	QALY	0,72	0,71	0,01		

3.1.2.1.2 Perspektywa wspólna

W przypadku perspektywy wspólnej, wyniki analizy jednoczynnikowej wykazały, że dla większości analizowanych scenariuszy, leczenie febeksostatem 80 mg w porównaniu z allopurinolem jest kosztowo efektywne. Tylko w przypadku scenariuszy zakładających uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz jednorocznego horyzontu analizy, współczynnik kosztów-użyteczności przekroczył próg 119 577 zł. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,01) uzyskano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników jednoczynnikowej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy wspólnej.

Tabela 21. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 80	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszty (zł)	3 991,56	1 605,62	2 385,94	109 645,59	121,56
	QALY	3,24	3,22	0,02		
Brak dyskontowania efektów	Koszty (zł)	3 991,56	1 605,62	2 385,94	103 178,49	128,78
	QALY	3,56	3,54	0,02		
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszty (zł)	4 262,99	1 752,36	2 510,63	108 570,46	122,72
	QALY	3,56	3,54	0,02		
Dawka allopurinolu stosowana przez polskich pacjentów	Koszty (zł)	3 991,56	1 567,70	2 423,87	109 444,60	121,93
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Dawka allopurinolu podana na stronie WHO	Koszty (zł)	3 991,56	1 683,01	2 308,55	104 237,90	127,03
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, w przypadku allopurinolu	Koszty (zł)	3 991,56	1 626,59	2 364,97	zdominowana	nd.
	QALY	3,33	3,34	- 0,01		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 +50%	Koszty (zł)	4 606,92	2 220,82	2 386,09	107 739,05	123,60
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 -50%	Koszty (zł)	3 376,21	990,42	2 385,79	107 725,61	123,61
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej +50%	Koszty (zł)	4 063,10	1 677,14	2 385,96	107 733,11	123,61
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej -50%	Koszty (zł)	3 920,03	1 534,10	2 385,93	107 731,55	123,61
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie	Koszty (zł)	3 683,46	1 625,18	2 058,27	154 783,99	88,51
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Żaden pacjent nie przerywa leczenia	Koszty (zł)	9 093,80	2 222,58	6 871,22	88 863,23	147,36
	QALY	3,44	3,36	0,08		
Uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	3 991,60	1 612,42	2 379,18	107 426,75	123,91
	QALY	3,33	3,31	0,02		
Uśredniona wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	3 991,56	1 605,62	2 385,94	77 305,16	169,71
	QALY	3,33	3,30	0,03		

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 80	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
Horyzont analizy: 1 rok	Koszty (zł)	1 539,80	442,20	1 097,59	148 761,35	102,48
	QALY	0,72	0,71	0,01		

3.1.2.2 Leczenie febuksostat 120 vs allopurinol

3.1.2.2.1 Perspektywa NFZ

W przypadku perspektywy NFZ, wyniki analizy jednoczynnikowej wykazały, że dla wszystkich analizowanych scenariuszy, leczenie febuksostatem 120 mg w porównaniu z allopurinolem jest kosztowo efektywne. W żadnym scenariuszu inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności nie przekroczył progu - 119 577 zł. Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na wzrost wartości współczynnika ICUR jest uśrednienie wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,02) uzyskano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników jednoczynnikowej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 22. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ.

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 120	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszty (zł)	1 714,07	1 421,06	293,01	23 153,57	nd.
	QALY	3,23	3,22	0,01		
Brak dyskontowania efektów	Koszty (zł)	1 714,07	1 421,06	293,01	23 777,26	nd.
	QALY	3,55	3,54	0,01		
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszty (zł)	1 859,26	1 553,84	305,43	24 784,65	nd.
	QALY	3,55	3,54	0,01		
Dawka allopurinolu stosowana przez polskich pacjentów	Koszty (zł)	1 714,07	1 393,50	320,58	25 508,25	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Dawka allopurinolu podana na stronie WHO	Koszty (zł)	1 714,07	1 477,31	236,76	18 838,90	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Wzrost odsetka pacjentów osiagających poziom kwasu	Koszty (zł)	1 714,07	1 438,62	275,45	zdominowana	nd.

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 120	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, w przypadku allopurinolu	QALY	3,32	3,34	-0,02		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 +50%	Koszty (zł)	2 342,84	2 036,26	306,58	24 394,17	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 -50%	Koszty (zł)	1 085,31	805,86	279,45	22 235,76	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej +50%	Koszty (zł)	1 725,26	1 432,01	293,25	23 334,17	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej -50%	Koszty (zł)	1 702,89	1 410,11	292,77	23 295,77	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie	Koszty (zł)	1 707,36	1 435,70	271,66	27 294,32	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Żaden pacjent nie przerywa leczenia	Koszty (zł)	2 663,19	1 871,05	792,14	9 778,81	nd.
	QALY	3,44	3,36	0,08		
Uśredniona wartość prawdopodobieństwa zaostrzeń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	1 708,60	1 427,26	281,33	22 385,54	nd.
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Uśredniona wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	Koszty (zł)	1 714,07	1 421,06	293,01	10 373,01	nd.
	QALY	3,33	3,30	0,03		
Horyzont analizy: 1 rok	Koszty (zł)	527,84	375,58	152,26	14 696,25	nd.
	QALY	0,72	0,71	0,01		

3.1.2.2.2 Perspektywa wspólna

W przypadku perspektywy wspólnej, tylko dla trzech scenariuszy, współczynnik kosztów-użyteczności nie przekroczył progu 119 577 zł, tj. scenariuszy zakładających, że żaden pacjent nie przerywa leczenia, uśrednioną wartości użyteczności oraz jednoroczny horyzont analizy. Terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,02) uzyskano jedynie w przypadku scenariusza: wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników jednoczynnikowej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy wspólnej.

Tabela 23. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 120	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
Dyskontowanie efektów przy zastosowaniu stopy 5%	Koszty (zł)	3 765,81	1 605,62	2 160,19	170 695,90	79,96
	QALY	3,23	3,22	0,01		
Brak dyskontowania efektów	Koszty (zł)	3 765,81	1 605,62	2 160,19	175 293,92	78,00
	QALY	3,55	3,54	0,01		
Brak dyskontowania kosztów i efektów	Koszty (zł)	3 996,13	1 752,36	2 243,77	182 076,42	75,24
	QALY	3,55	3,54	0,01		
Dawka allopurinolu stosowana przez polskich pacjentów	Koszty (zł)	3 765,81	1 567,70	2 198,11	174 903,20	77,57
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Dawka allopurinolu podana na stronie WHO	Koszty (zł)	3 765,81	1 683,01	2 082,80	165 727,81	83,28
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6%, w przypadku allopurinolu	Koszty (zł)	3 765,81	1 626,59	2 139,22	zdominowana	nd
	QALY	3,32	3,34	-0,02		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 +50%	Koszty (zł)	4 394,58	2 220,82	2 173,75	172 965,00	78,77
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Średni koszt hospitalizacji w grupie H98 -50%	Koszty (zł)	3 137,04	990,42	2 146,63	170 806,59	80,12
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej +50%	Koszty (zł)	3 838,91	1 677,14	2 158,61	171 760,33	79,37
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Czas trwania zaostrzenia dny moczanowej -50%	Koszty (zł)	3 692,71	1 534,10	2 161,77	172 011,26	79,52
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie	Koszty (zł)	3 733,55	1 625,18	2 108,37	211 828,70	65,92
	QALY	3,32	3,31	0,01		
Żaden pacjent nie przerywa leczenia	Koszty (zł)	9 193,08	2 222,58	6 970,50	86 049,19	152,44
	QALY	3,44	3,36	0,08		
Uśredniona wartość prawdopodobieństwa	Koszty (zł)	3 759,80	1 612,42	2 147,38	170 866,45	80,08

Czynnik podlegający zmianie		Febuksostat 120	Allopurinol	Różnica	ICUR (zł/QALY)	Cena progowa
zaostreń po pierwszych trzech miesiącach leczenia u pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	QALY	3,32	3,31	0,01		
	Koszty (zł)	3 765,81	1 605,62	2 160,19		
Uśredniona wartość użyteczności dla pacjentów niekontrolowanych i nieleczonych	QALY	3,33	3,30	0,03	76 473,34	172,29
	Koszty (zł)	1 603,22	442,20	1 161,02		
Horyzont analizy: 1 rok	QALY	0,72	0,71	0,01	112 061,13	115,85
	Koszty (zł)					

3.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

3.2.1 Analiza podstawowa

3.2.1.1 Perspektywa NFZ

Analiza przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego tj. NFZ wykazała, że całkowite koszty 7-dniowej terapii febuksostatem wynoszą 6,10 zł i są o 3,09 zł wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 3,01 zł.

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii febuksostatem zrównają się z kosztami terapii allopurinolem przy cenie zbytu netto równej 9,60 zł. Podana wartość dotyczy ceny zbytu netto opakowania leku Adenuric® (febuksostat 120 mg).

Ze względu na brak możliwości obliczenia różnicy efektów zdrowotnych obu terapii oszacowano jedynie wspólną wartość QALY równą 0,02, co pozwoliło na obliczenie współczynników CER równych 400,72 zł w przypadku leczenia febuksostatem i 197,83 zł w przypadku leczenia allopurinolem.

Wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.

Koszt całkowity terapii		koszt inkrementalny	cena progowa netto	QALY	CER	
febuksostat	allopurinol				febuksostat	allopurinol
6,10 zł	3,01 zł	3,09 zł	9,60 zł	0,02	400,72 zł	197,83 zł

3.2.1.2 Perspektywa wspólna

Analiza przeprowadzona z perspektywy wspólnej tj. NFZ i pacjenta wykazała, że całkowite koszty 7-dniowej terapii febeksostatem wynoszą 33,16 zł i są o 29,02 zł wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 4,14 zł.

Analiza progowa wykazała, że koszty terapii febeksostatem zrównają się z kosztami terapii allopurinolem przy cenie zbytu netto równej 9,63 zł. Podana wartość dotyczy ceny zbytu netto opakowania leku Adenuric® (febuksostat 120 mg).

Ze względu na brak możliwości obliczenia różnicy efektów zdrowotnych obu terapii oszacowano jedynie wspólną wartość QALY równą 0,02, co pozwoliło na obliczenie współczynników CER równych 2 180,15 zł w przypadku leczenia febeksostatem i 272,16 zł w przypadku leczenia allopurinolem.

Wyniki analizy z perspektywy wspólnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.

Koszt całkowity terapii		koszt inkrementalny	cena progowa netto	QALY	CER	
febeksostat	allopurinol				febeksostat	allopurinol
33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,02	2 180,15 zł	272,16 zł

3.2.2 Jednoczynnikowa analiza wrażliwości

3.2.2.1 Perspektywa NFZ

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego wykazała, iż bez względu na przyjęte założenia koszt terapii febeksostatem pozostaje wyższy od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu. Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na różnicę kosztów obu terapii jest odpłatność za febeksostat – w przypadku przyjęcia odpłatności na poziomie 50% koszt całkowity terapii febeksostatem wynosi 3,61 zł (CER równy 237,18 zł) i jest wyższy od kosztów terapii allopurinolem o 60 gr (koszt całkowity równy 3,01 zł oraz CER równy 197,83 zł). Zmiana dawkowania allopurinolu do dawki 200 mg na dzień wiąże się z kosztem całkowitym terapii allopurinolem równym 1,72 zł (CER równy 113,08 zł) zaś w przypadku dawki 600 mg koszt ten sięga 5,16 zł (CER równy 339,23 zł), co odpowiednio wiąże się z kosztami inkrementalnymi 4,38 zł i 0,94 zł względem terapii febeksostatem oraz cenami progowymi 5,05 zł i 17,18 zł. Zwiększenie czasu trwania leczenia prowadzi do zwiększenia zarówno kosztów obu terapii, w przypadku febeksostatu do 7,84 zł (CER równy 400,72 zł), w przypadku allopurinolu do 3,87 zł (CER równy 197,83 zł) jak i zwiększenia różnicy między kosztami obu terapii.

Zmiana wartości użyteczności na minimalną prowadzi do zwiększenia wartości CER do 496,58 zł w przypadku febuksostatu oraz 245,15 zł w przypadku allopurinu, natomiast wykorzystanie maksymalnej wartości użyteczności w analizie wiąże się z obniżeniem wartości CER do 361,15 zł w przypadku febuksostatu oraz 178,29 zł w przypadku allopurinu. Różnica między kosztami obu terapii oraz cena progowa pozostają bez zmian.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników jednoczynnikowej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 26. Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ.

Czynnik podlegający zmianie	Koszt całkowity terapii		koszt inkrementalny	cena progowa netto	QALY	CER	
	febuksostat	allopurinol				febuksostat	allopurinol
dawka allopurinu: 200 mg	6,10 zł	1,72 zł	4,38 zł	5,05 zł	0,02	400,72 zł	113,08 zł
dawka allopurinu: 600 mg	6,10 zł	5,16 zł	0,94 zł	17,18 zł	0,02	400,72 zł	339,23 zł
horyzont analizy: 9 dni	7,84 zł	3,87 zł	3,97 zł	9,60 zł	0,02	400,72 zł	197,83 zł
minimalna wartość użyteczności: 0,64	6,10 zł	3,01 zł	3,09 zł	9,60 zł	0,01	496,58 zł	245,15 zł
maksymalna wartość użyteczności: 0,88	6,10 zł	3,01 zł	3,09 zł	9,60 zł	0,02	361,15 zł	178,29 zł
odpłatność za febuksostat: 50%	3,61 zł	3,01 zł	0,60 zł	9,60 zł	0,02	237,18 zł	197,83 zł

3.2.2.2 Perspektywa wspólna

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości przeprowadzona z perspektywy wspólnej wykazała, iż bez względu na przyjęte założenia koszt terapii febuksostatem pozostaje wyższy od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinu. Czynnikiem w największym stopniu wpływającym na różnicę kosztów obu terapii jest dawkowanie allopurinu – w przypadku dawki 200 mg na dzień koszt całkowity terapii allopurinem wynosi 2,37 zł (CER równy 155,57 zł) zaś w przypadku dawki 600 mg koszt ten sięga 7,10 zł (CER równy 466,70 zł), co odpowiednio wiąże się z kosztami inkrementalnymi 30,79 zł i 26,06 zł względem terapii febuksostatem oraz cenami progowymi 3,38 zł i 20,07 zł. Zwiększenie czasu trwania leczenia prowadzi do zwiększenia zarówno kosztów obu terapii, w przypadku febuksostatu do 42,63 zł (CER

równy 2180,15 zł), w przypadku allopurinolu do 5,32 zł (CER równy 272,16 zł) jak i zwiększenia różnicy między kosztami obu terapii. Zastosowanie 50% odpłatności za febeksostat nie zmienia wyników analizy.

Zmiana wartości użyteczności na minimalną prowadzi do zwiększenia wartości CER do 2701,65 zł w przypadku febeksostatu oraz 337,26 zł w przypadku allopurinolu, natomiast wykorzystanie maksymalnej wartości użyteczności w analizie wiąże się z obniżeniem wartości CER do 1964,84 zł w przypadku febeksostatu oraz 245,28 zł w przypadku allopurinolu. Różnica między kosztami obu terapii oraz cena progowa pozostają bez zmian.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie wyników jednoczynnikowej analizy wrażliwości przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 27. Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.

Czynnik podlegający zmianie	Koszt całkowity terapii		koszt inkrementalny	cena progowa netto	QALY	CER	
	febeksostat	allopurinol				febeksostat	allopurinol
dawka allopurinolu: 200 mg	33,16 zł	2,37 zł	30,79 zł	3,38 zł	0,02	2 180,15 zł	155,57 zł
dawka allopurinolu: 600 mg	33,16 zł	7,10 zł	26,06 zł	20,07 zł	0,02	2 180,15 zł	466,70 zł
horyzont analizy: 9 dni	42,63 zł	5,32 zł	37,31 zł	9,63 zł	0,02	2 180,15 zł	272,16 zł
minimalna wartość użyteczności	33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,01	2 701,65 zł	337,26 zł
maksymalna wartość użyteczności	33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,02	1 964,84 zł	245,28 zł
odpłatność za febeksostat: 50%	33,16 zł	4,14 zł	29,02 zł	9,63 zł	0,02	2 180,15 zł	272,16 zł

4 Podsumowanie, dyskusja, ograniczenia

Celem analizy była ocena użyteczności kosztowej febuksostatu (Adenuric®):

- w dawce 80 mg w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie);
- w dawce 120 mg we wskazaniach:
 - leczenie przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie się złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie);
 - zapobieganie i leczenie hiperurykემii u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi z umiarkowanym do wysokiego ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza (ang. Tumor Lysis Syndrome – TLS).

4.1 Przewlekła hiperurykémia w dnie moczanowej

Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o nowy, opracowany w tym celu model w postaci arkusza Microsoft Office Excel. Parametry dotyczące przebiegu terapii przyjęto zgodnie z danymi z badań: APEX, FACT, Huang 2014 i Xu 2015, które oceniały skuteczność febuksostatu w porównaniu z allopurinolem w analizowanym wskazaniu. Wartości użyteczności w analizie użyteczności kosztów przyjęto w oparciu o dane z przeglądu systematycznego Beard 2013⁶. W celu sprawdzenia wpływu poszczególnych czynników, przyjętych w analizie podstawowej, na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych przeprowadzono jednoczynnikową analizę wrażliwości. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie założono 5-letni horyzont obserwacji, co wynika zarówno z długości badań klinicznych włączonych do analizy jak i stosunkowo wysokiego odsetka pacjentów przerywających leczenie, czego skutkiem jest brak pacjentów kontynuujących leczenie w obu analizowanych grupach w dłuższym okresie czasu.

W zakresie danych kosztowych uwzględniono koszty związane ze zużyciem leków oraz koszty związane z leczeniem zaostrzeń dny moczanowej. Koszt allopurinolu oraz leków stosowanych w leczeniu zaostrzenia dny moczanowej w warunkach ambulatoryjnych oszacowano w oparciu o wykaz leków refundowanych (obwieszczenie MZ) i dane NFZ dotyczące sprzedaży (dane DGL: wartość refundacji cen leków wg kodów EAN za styczeń-kwiecień 2015), natomiast koszt febuksostatu wynika z ceny zaproponowanej przez producenta. Schematy postępowania klinicznego (zużycie leków stosowanych w

zaostrzeniach dny moczanowej) opracowano na podstawie opinii ekspertów. W analizie pominięto koszty profilaktyki zaostrzeń, ponieważ w takim samym stopniu są one ponoszone zarówno w przypadku pacjentów stosujących febuksostat jak i allopurinol. Koszty związane z leczeniem zaostrzeń w warunkach szpitalnych, określono na podstawie danych zawartych w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów (grupa H98 – krystalopatie). Wyniki przedstawiono oddzielnie dla febuksostatu 80 mg i febuksostatu 120 mg.

Jednym z ograniczeń analizy jest brak zakresów zmienności parametrów użyteczności przyjętych w analizie podstawowej, co wiąże się z brakiem możliwości zbadania wpływu wartości użyteczności na ostateczne wyniki efektów zdrowotnych – QALY. Do ograniczeń niniejszej analizy, można również zaliczyć brak jednoznacznych dowodów potwierdzających stabilność odsetka pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl, po rocznej terapii allopurinolem (np. badań trwających ponad rok, badanie EXCEL ze względu na swoją konstrukcję w mniejszym stopniu pozwala wnioskować o stabilności stanu chorych przyjmujących allopurinol niż w przypadku pacjentów przyjmujących febuksostat) (parametr ten testowano w analizie wrażliwości).

W przypadku febuksostatu 80 mg uzyskano ICUR równy 6 833,40 zł/QALY oraz 107 732,33 zł/QALY, odpowiednio z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej. W analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w żadnym z analizowanych scenariuszy, uzyskany ICUR nie przekroczył wartości przyjętego w Polsce progu opłacalności – 119 577 zł. Z perspektywy wspólnej ICUR przekroczył wartość progu tylko w przypadku scenariuszy zakładających uśrednione wartości odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz jednorocznego horyzontu analizy. Zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,01) uzyskano dla wariantu, w którym testowano wzrost odsetka pacjentów osiagających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

W przypadku febuksostatu 120 mg uzyskano ICUR równy 23 314,97 zł/QALY oraz 171 885,79 zł/QALY, odpowiednio z perspektywy NFZ i z perspektywy wspólnej. Z perspektywy wspólnej przekroczone wartości progu opłacalności przyjętego w Polsce – 119 577 zł. W analizie wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, w żadnym z analizowanych scenariuszy, uzyskany ICUR nie przekroczył progu – 119 577 zł. Z perspektywy wspólnej ICUR nie przekroczył wartości progu tylko dla trzech scenariuszy, zakładających, że żaden pacjent nie przerywa leczenia, uśrednioną wartości użyteczności oraz jednoroczny horyzont analizy. Podobnie jak w przypadku febuksostatu 80 mg, zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej terapię zdominowaną (spadek QALY o 0,02) uzyskano dla wariantu, w którym testowano

wzrost odsetka pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w kolejnych latach analizy, co miesiąc o stałą wartość 2,6% (allopurinol).

Podsumowując, analiza ekonomiczna wykazała, że terapia febuksostatem stosowanym w leczeniu przewlekłej hiperurykემii w chorobach, w których wystąpiło już odkładanie złogów moczanowych (w tym guzki dnawe i (lub) zapalenie stawów dnawe czynne lub w wywiadzie) jest postępowaniem efektywnym kosztowo w porównaniu do leczenia preparatami refundowanymi w Polsce w danym wskazaniu, tj. allopurinolem.

4.2 Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Ze względu na przedstawienie różnicy uzyskanych efektów zdrowotnych w sposób niepozwalający na wydzielenie grup pacjentów osiągających poszczególne wyniki leczenia (pole pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego w surowicy od czasu w 1-8 dniu terapii), nie było możliwe obliczenie inkrementalnych współczynników efektywności/użyteczności kosztów (ICER/ICUR), co wiąże się z koniecznością sprowadzenia analizy ekonomicznej do porównania kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem febuksostatu 120 mg lub allopurinolu.

Analizę przeprowadzono w oparciu o model ekonomiczny dostosowany do polskich warunków opieki zdrowotnej. Parametry dotyczące przebiegu terapii przyjęto zgodnie z danymi z głównego badania FLORENCE oceniającego skuteczność febuksostatu w porównaniu z allopurinolem w analizowanym wskazaniu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz ze względu na współpłacenie z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy. W analizie przyjęto 7-dniowy horyzont obserwacji, co wynika z konstrukcji badania FLORENCE oraz obowiązujących wytycznych klinicznych.³⁵ Ze względu na podobny profil bezpieczeństwa obu leków oraz brak jakichkolwiek innych parametrów potencjalnie różnicujących obie terapie w zakresie danych kosztowych uwzględniono wyłącznie koszty związane ze zużyciem leków. Koszt allopurinolu oszacowano w oparciu o wykaz leków refundowanych (obwieszczenie MZ) oraz dane NFZ dotyczące sprzedaży (dane DGL (wartość refundacji cen leków wg kodów EAN za styczeń-kwiecień 2015), natomiast koszt febuksostatu wynika z ceny zaproponowanej przez producenta. Ze względu na krótki horyzont analizy oraz zbliżony i niski odsetek pacjentów przerywających leczenie w obu grupach w badaniu FLORENCEⁱ założono, że wszyscy pacjenci rozpoczynający leczenie będą je kontynuować aż do końca założonej obserwacji. Wartość użyteczności w analizie ilorazu kosztów i efektu przyjęto w oparciu o dane z przeglądu systematycznego Shabaruddin 2013¹⁶ Przeprowadzono

ⁱ Febuksostat 120 mg n=4, allopurinol n=3, w obu grupach N=173; brak istotności statystycznej różnicy.

jednoczynnikową analizę wrażliwości wyników uzyskanych w analizie podstawowej. Model przygotowano w postaci arkusza Excel.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest konieczność sprowadzenia jej do oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej oraz ilorazu kosztów i efektów, zamiast obliczenia inkrementalnych współczynników efektywności/użyteczności kosztów (ICER/ICUR) wymaganych w analizach, w których wykazano różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. Wynika to z faktu, że obserwowanych różnic efektów zdrowotnych nie można przełożyć na różnice w rynku zgonu lub zmiany jakości życia. Innym ograniczeniem jest niezidentyfikowanie wartości użyteczności specyficznych dla wnioskowanego stanu klinicznego, tj. dla pacjentów leczonych lub zagrożonych zespołem rozpadu guza, poddawanych chemioterapii z powodu nowotworów krwi. Ograniczenie to starano się zminimalizować, przyjmując w analizie wartość użyteczności zgodnie z badaniami zidentyfikowanymi w przeglądzie systematycznym oceniającymi jakość życia pacjentów poddawanych chemioterapii, narażonych na ryzyko zdarzeń niepożądanych.

Przeprowadzone analizy, zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej wykazały, że koszt terapii febuksostatem jest wyższy od kosztów terapii allopurinolem. W perspektywie płatnika publicznego oszacowane koszty terapii febuksostatem wynoszą 6,10 zł i są o 3,09 zł wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 3,01 zł. W perspektywie wspólnej oszacowane koszty terapii febuksostatem wynoszą 33,16 zł i są o 29,02 zł wyższe od kosztów terapii prowadzonej z wykorzystaniem allopurinolu, równych 4,14 zł. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości potwierdziła, iż bez względu na przyjęte parametry analizy, febuksostat pozostaje terapią droższą od terapii allopurinolem w leczeniu i zapobieganiu przewlekłej hiperurykემii w zespole rozpadu guza. Należy przy tym podkreślić, iż terapia febuksostatem prowadzi do istotnie statystycznie większego obniżenia poziomu kwasu moczowego w surowicy w porównaniu z allopurinolem (wyrażonego jako średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia kwasu moczowego od czasu (AUC sUA₁₋₈)), co zgodnie z danymi z badania retrospektywnego przytoczonego w wytycznych klinicznych może wiązać się z obniżeniem ryzyka związanego z zespołem rozpadu guza oraz zdarzeń nerkowych. Ze względu na fakt, że w analizie klinicznej, w zakresie punktów końcowych związanych z częstością rozpadu guza lub zdarzeniami nerkowymi nie wykazano różnic istotnych statystycznie lub zdarzenia takie nie wystąpiły, nie zostały one wykorzystane jako podstawa modelu ekonomicznego.

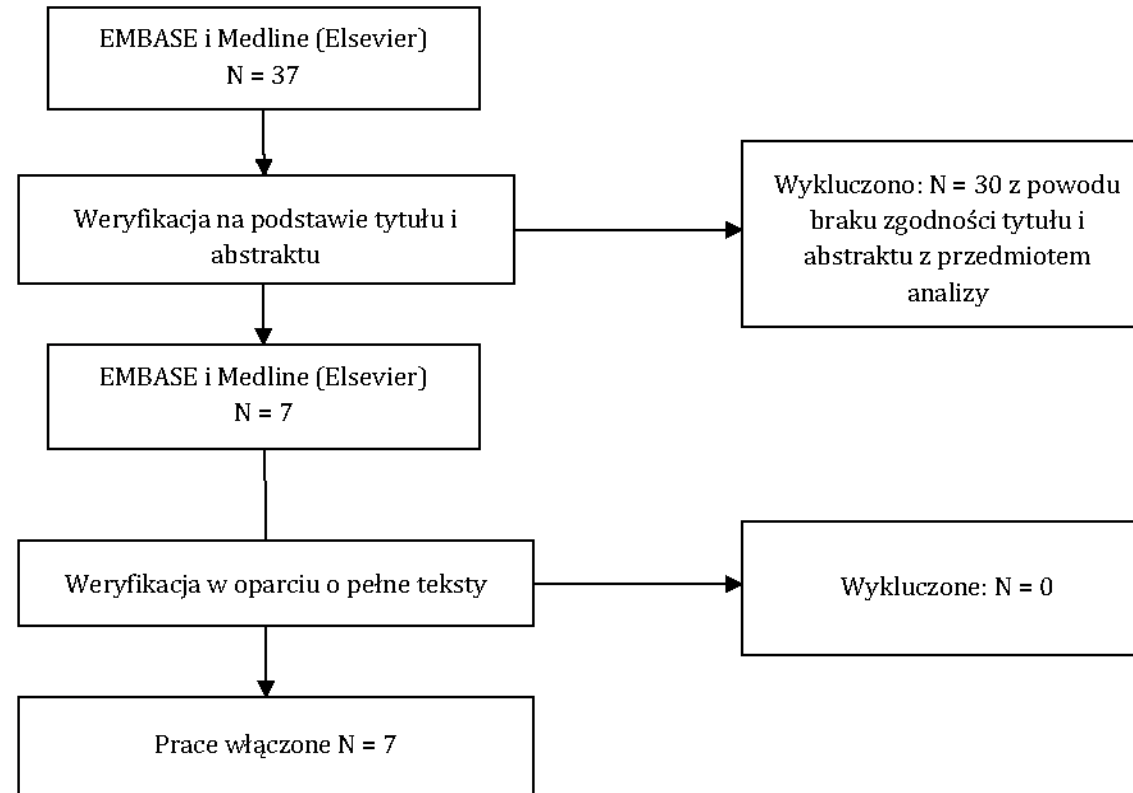
Podsumowując, pomimo wyższych kosztów terapii, febuksostat stanowi ważną alternatywę terapeutyczną dla allopurinolu, ze względu na silniejsze obniżanie poziomu kwasu moczowego w surowicy.

Aneks 1. Strategia przeglądu dla analiz ekonomicznych

Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 10.08.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'febuxostat'/exp OR 'febuxostat'	1035
#2	'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation'	230673
#3	#1 AND #2	37

Aneks 2. Selekcja analiz ekonomicznych – diagram QUORUM



Aneks 3. Strategia przeglądu badań dotyczących użyteczności

Jedynym kryterium włączenia do przeglądu stanowiła obecność danych dotyczących użyteczności w we wnioskowanym stanie klinicznym.

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 10.08.2015.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'gout'/exp OR 'gout'	20 850
#2	'quality of life'/exp OR 'quality of life'	361 847
#3	#1 AND #2	430

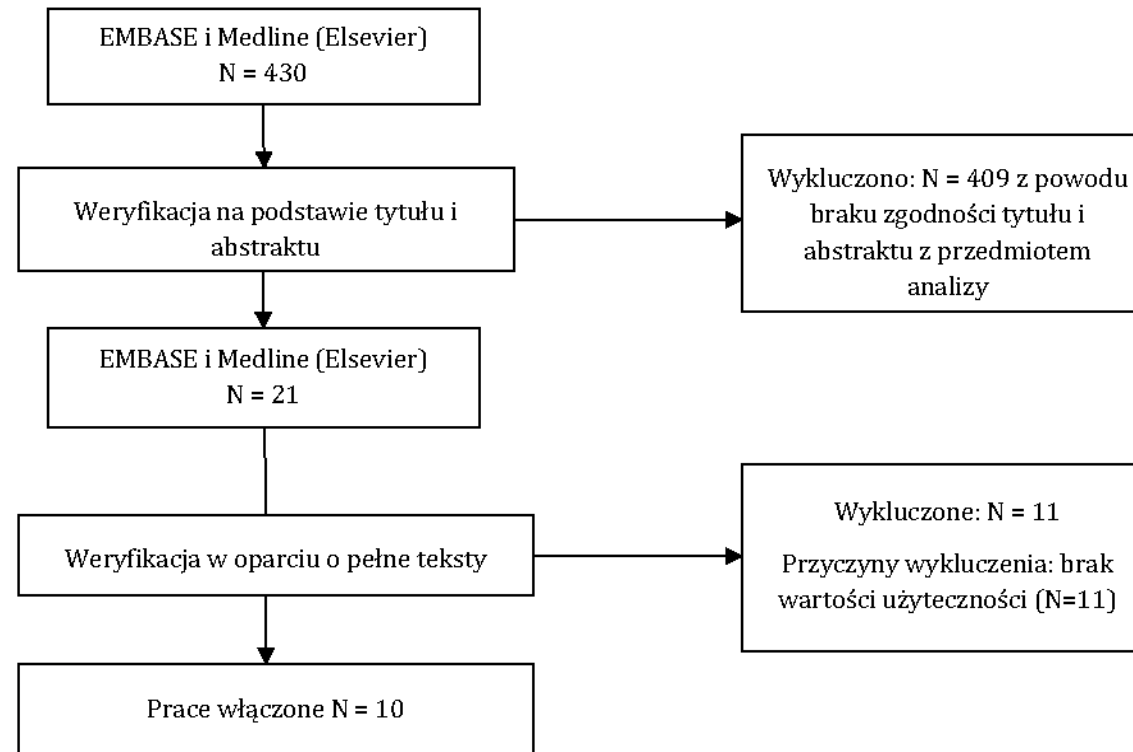
Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – -06.08.2015.

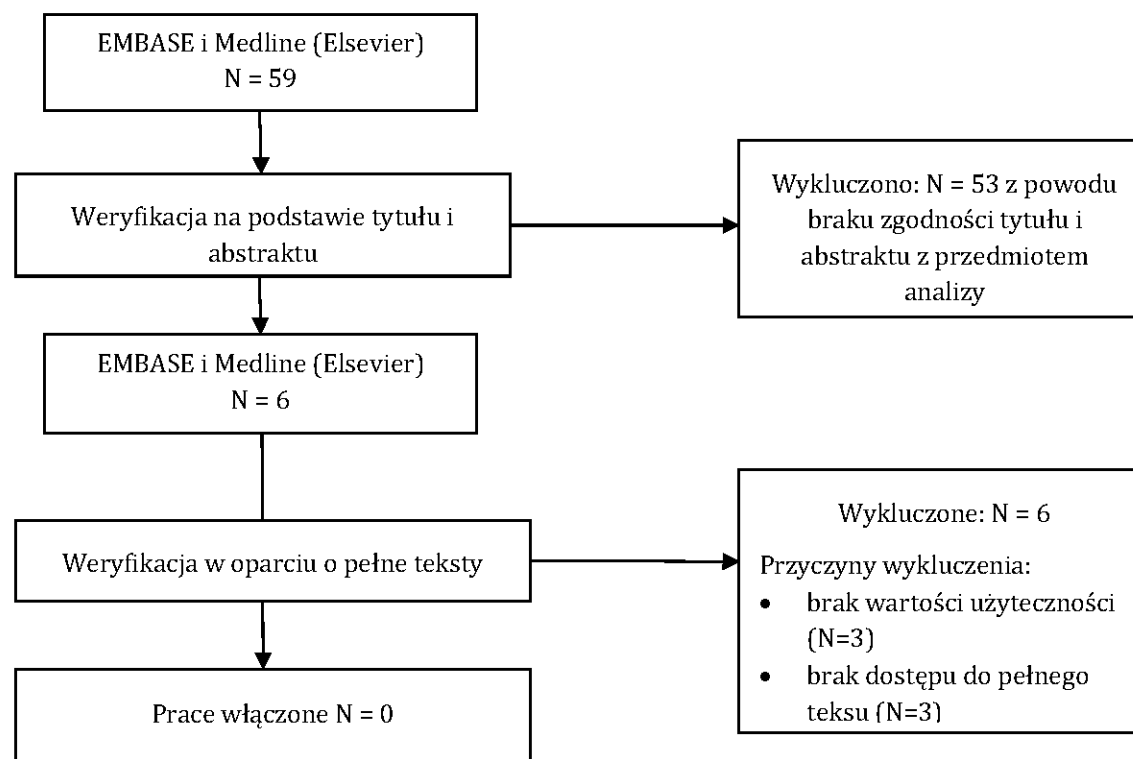
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'tumor lysis syndrome'/exp OR 'tumor lysis syndrome'	2489
#2	'quality of life'/exp OR 'quality of life'	361170
#3	#1 AND #2	59

Aneks 4. Selekcja badań dotyczących użyteczności – diagram QUORUM

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej



Hiperurykemia w zespole rozpadu guza



Aneks 5. Przegląd użyteczności – prace włączone

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Kod badania	Referencje
Álvarez-Hernández 2008	Alvarez-Hernández E, Peláez-Ballestas I, Vázquez-Mellado J, Terán-Estrada L, Bernard-Medina AG, Espinoza J, Aceves-Avila FJ, Goycochea-Robles MV, Garza M, Ventura L, Burgos-Vargas R; REUMAIMPACT. Validation of the Health Assessment Questionnaire disability index in patients with gout. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 May 15;59(5):665-9.
Khanna 2008	Khanna D, Ahmed M, Yontz D, Ginsburg SS, Park GS, Leonard A, Tsevat J. The disutility of chronic gout. <i>Qual Life Res.</i> 2008 Jun;17(5):815-22.
Marteau 2009*	Marteau P, Poole C, Nielsen S, Currie C. Quality of life (health-related utility) in adults with ulcerative colitis in remission vs. mild/moderate and severe relapse: Findings from the podium study. <i>Canadian Journal of Gastroenterology</i> (2009) 23 SUPPL. SA. Date of Publication: February 2009
Strand 2009*	Strand V, Edwards N.L, Baraf H.S.B, Becker M.A, Sundy J.S, Huang B, Forsythe A. Improvement in health-related quality of life (HRQOL) in patients with treatment failure gout (TFG) treated with pegloticase measured by SF-6D derived utility. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2009) 60 SUPPL. 10 (1101). Date of Publication: 2009
Lecomte 2011*	Lecomte P, Bessette L, Ferreira A, Goertz H.-P, Jones P, Singh J. Multinational, prospective, observational study to characterize and assess the burden of refractory gouty arthritis on patients over one year: US baseline results. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2011) 63:10 SUPPL. 1. Date of Publication: October 2011
Lecomte 2011*	Lecomte P, Bessette L, Ferreira A, Goertz H.-P, Jones P, Singh J.A. Multinational, prospective, observational study to characterize and assess the burden of refractory gouty arthritis on patients over one year: Global baseline results. <i>Arthritis and Rheumatism</i> (2011) 63:10 SUPPL. 1. Date of Publication: October 2011
DiBonaventura 2012	DiBonaventura Md, Andrews LM, Yadao AM, Kahler KH. The effect of gout on health-related quality of life, work productivity, resource use and clinical outcomes among patients with hypertension. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2012 Dec;12(6):821-9.
Bessette 2014*	Bessette L, Lioté F, Moragues C, Moericke R, Zhang Z, Lecomte P, Ferreira A, Kessabi S, Tian H, Li L, Singh J. Disease burden of refractory gouty arthritis: A one year multinational prospective observational study. <i>Annals of the Rheumatic Diseases</i> (2014) 73 SUPPL. 2. Date of Publication: June 2014
Bessette 2014*	Bessette L, Lioté F, Moragues C, Moericke R, Zhiyi Z, Ferreira A, Lecomte P, Kessabi S, Tian H, Singh J. Burden of illness in refractory gouty arthritis: A one-year prospective multinational, observational study. <i>Arthritis and Rheumatology</i> (2014) 66 SUPPL. 10 (S929). Date of Publication: October 2014
Spaetgens 2015	Spaetgens B, Tran-Duy A, Wijnands JM, van der Linden S, Boonen A. Health and Utilities in Patients With Gout Under the Care of a Rheumatologist. <i>Arthritis Care Res (Hoboken)</i> . 2015 Aug;67(8):1128-36.

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Nie zidentyfikowano prac spełniających założone kryteria włączenia.

Aneks 6. Przegląd użyteczności – prace wykluczone

Przewlekła hiperurykemia w dniu moczanowej

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Colwell 2006	Colwell HH, Hunt BJ, Pasta DJ, Palo WA, Mathias SD, Joseph-Ridge N. Gout Assessment Questionnaire: Initial results of reliability, validity and responsiveness. <i>Int J Clin Pract.</i> 2006 Oct;60(10):1210-7. Epub 2006 Aug 15.	brak wartości użyteczności
Hirsch 2008	Hirsch JD1, Lee SJ, Terkeltaub R, Khanna D, Singh J, Sarkin A, Harvey J, Kavanaugh A. Evaluation of an instrument assessing influence of Gout on health-related quality of life. <i>J Rheumatol.</i> 2008 Dec;35(12):2406-14. Epub 2008 Oct 15.	brak wartości użyteczności
Becker 2009	Becker MA, Schumacher HR, Benjamin KL, Gorevic P, Greenwald M, Fessel J, Edwards L, Kawata AK, Frank L, Waltrip R, Maroli A, Huang B; Gout Natural History Study Group, Sundry JS. Quality of life and disability in patients with treatment-failure gout. <i>J Rheumatol.</i> 2009 May;36(5):1041-8. doi: 10.3899/jrheum.071229. Epub 2009 Mar 30.	brak wartości użyteczności
Grainger 2009	Grainger R, Taylor WJ, Dalbeth N, Perez-Ruiz F, Singh JA, Waltrip RW, Schlesinger N, Evans R, Edwards NL, Sivera F, Diaz-Torne C, MacDonald PA, McQueen FM, Schumacher HR. Progress in measurement instruments for acute and chronic gout studies. <i>J Rheumatol.</i> 2009 Oct;36(10):2346-55.	brak wartości użyteczności
Lee 2009	Lee SJ, Hirsch JD, Terkeltaub R, Khanna D, Singh JA, Sarkin A, Kavanaugh A. Perceptions of disease and health-related quality of life among patients with gout. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2009 May;48(5):582-6.	brak wartości użyteczności
Khanna 2011	Khanna PP1, Perez-Ruiz F, Maranian P, Khanna D. Long-term therapy for chronic gout results in clinically important improvements in the health-related quality of life: short form-36 is responsive to change in chronic gout. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2011 Apr;50(4):740-5.	brak wartości użyteczności
Singh 2011	Singh JA, Taylor WJ, Simon LS, Khanna PP, Stamp LK, McQueen FM, Neogi T, Gaffo AL, Becker MA, MacDonald PA, Dabbous O, Strand V, Dalbeth ND, Aletaha D, Edwards NL, Schumacher HR Jr. Patient-reported outcomes in chronic gout: a report from OMERACT 10. <i>J Rheumatol.</i> 2011 Jul;38(7):1452-7.	brak wartości użyteczności
Singh 2011	Singh JA, Yang S, Strand V, Simon L, Forsythe A, Hamburger S, Chen L. Validation of pain and patient global scales in chronic gout: data from two randomised controlled trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2011 Jul;70(7):1277-81.	brak wartości użyteczności
Chandratre 2013	Health-related quality of life in gout: a systematic review. Chandratre P, Roddy E, Clarson L, Richardson J, Hider SL, Mallen CD. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2013 Nov;52(11):2031-40.	brak wartości użyteczności
Spaetgens 2014	Spaetgens B, van der Linden S, Boonen A. The Gout Assessment Questionnaire 2.0: cross-cultural translation into Dutch, aspects of validity and linking to the International Classification of Functioning, Disability and Health. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2014 Apr;53(4):678-85.	brak wartości użyteczności
Khanna 2015	Khanna PP, Shiozawa A, Walker V, Bancroft T, Esoi B, Akhras KS, Khanna D. Health-related quality of life and treatment satisfaction in patients with gout: results from a cross-sectional study in a managed care setting. <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2015 Jul 9;9:971-81.	brak wartości użyteczności

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Kod badania	Referencje	Przyczyna wykluczenia
Robin 2013	Robin M, Francois S, Huynh A, Cassinat B, Bay J-O, Rolland V, Charbonnier A, Michallet M, Boyer F, Vigouroux S, Vincent L, Yakoub-Agha I, Porcher R, Socié G, Dupriez B, Kiladjian J-J. Ruxolitinib before allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in patients with myelofibrosis : A preliminary descriptive report of the JAK ALLO study, a phase II trial sponsored by goelams-FIM in collaboration with the Sfgmtc. Blood (2013) 122:21. Date of Publication: 21 Oct 2013	brak dostępu do pełnego tekstu
Demshar 2011	Demshar R, Vanek R, Mazanec P. Oncologic emergencies: new decade, new perspectives. AACN advanced critical care (2011) 22:4 (337-348). Date of Publication: 2011 Oct-Dec	brak dostępu do pełnego tekstu
Robak 2010	Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, Afanasiev BV, Larratt L, Geisler CH, Montillo M, Zyuzgin I, Ganly PS, Dartigeas C, Rosta A, Maurer J, Mendila M, Saville MW, Valente N, Wenger M,K, Moiseev SI. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. Journal of Clinical Oncology (2010) 28:10 (1756-1765). Date of Publication: 1 Apr 2010	brak wartości użyteczności
Benoit 2010	Benoit DD, Hoste EA. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients with Cancer. Critical Care Clinics (2010) 26:1 (151-179). Date of Publication: January 2010	brak wartości użyteczności
Knight 2004	Knight C, Hind D, Brewer N, Abbott V. Rituximab (MabThera®) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment (2004) 8:37 (iii-48). Date of Publication: September 2004	brak dostępu do pełnego tekstu
Farber 2001	Farber MS. Pharmacoeconomic considerations in the management of acute tumor lysis syndrome. Seminars in Oncology (2001) 28:2 SUPPL. 5 (19-22). Date of Publication: 2001	brak wartości użyteczności

Aneks 7. Wartości użyteczności zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Stan zdrowia	Metoda pomiaru	Wartość użyteczności	Źródło
Dna moczanowa	-	0,771	Marteau 2009
	HAQ DI	0,59	Álvarez-Hernández 2008
	EQ-5D	0,73	Khanna 2008
		0,74	Spaetgens 2015
	SF-6D	0,69	Spaetgens 2015
Niepowodzenie leczenia dny moczanowej	-	0,68	Khanna 2008
Dna moczanowa i nadciśnienie tętnicze	SF-6D	0,646	Strand 2009
Dnawe zapalenie stawów – zaostrzenie	EQ-5D	0,69	DiBonaventura 2012
		0,62	
Dnawe zapalenie stawów – okres pomiędzy zaostrzeniami	EQ-5D	0,57	Lecomte 2011
		0,86	
Zaostrzenie dny moczanowej	EQ-5D	0,85	Lecomte 2011
Dna moczanowa bez zaostrzeń	EQ-5D	0,614	Bessette 2014
		0,867	Bessette 2014

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Nie zidentyfikowano wartości użyteczności spełniających kryteria włączenia w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym. Wartości użyteczności wykorzystane w modelu przedstawiono i opisano w rozdziale 2.4.2.2.

Aneks 8. Założenia przyjęte w scenariuszu podstawowym

Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej

Tabela 31. Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej: wartości zmiennych wykorzystywane w scenariuszu podstawowym.

Parametr	Analiza podstawowa
dyskontowanie efektów i kosztów	3,5% dla efektów oraz 5% dla kosztów
dobowa dawka allopurinolu	300 mg
koszt allopurinolu (uśredniony udziałami w rynku sprzedaży DDD poszczególnych preparatów)	<ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: 0,4914 zł • perspektywa wspólna; 0,6760 zł
koszt febeksostatu	<ul style="list-style-type: none"> • 80 mg <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: 0,5729 zł • perspektywa wspólna: 4,6893 zł • 120 mg <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: 0,5805 zł • perspektywa wspólna: 3,1581 zł
odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy < 6 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • febeksostat 80 mg <ul style="list-style-type: none"> • w 3 miesiącu – 43%; w 6 miesiącu – 56%; w 9 miesiącu – 53%; w 12 miesiącu i kolejnych latach – 81% • febeksostat 120 mg <ul style="list-style-type: none"> • w 3 miesiącu – 65%; w 6 miesiącu – 71%; w 9 miesiącu – 62%; w 12 miesiącu i kolejnych latach – 82% • allopurinol <ul style="list-style-type: none"> • w 3 miesiącu – 21%; w 6 miesiącu – 31%; w 9 miesiącu – 21%; w 12 miesiącu i kolejnych latach – 39%
liczba zaostrzeń u pacjenta w ciągu pierwszych 3 miesięcy wg Beard 2013 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • febeksostat 80 mg <ul style="list-style-type: none"> • 1,121 • febeksostat 120 mg <ul style="list-style-type: none"> • 1,546 • allopurinol <ul style="list-style-type: none"> • 0,917
prawdopodobieństwo zaostrzeń po pierwszych 3 miesiącach leczenia wg Beard 2013 ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci kontrolowani <ul style="list-style-type: none"> • febeksostat 80/120, allopurinol – 0,65 • pacjenci niekontrolowani <ul style="list-style-type: none"> • febeksostat 80 mg <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,751 • febeksostat 120 mg <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,755 • allopurinol <ul style="list-style-type: none"> ○ 0,747
udział pacjentów z zaostrzeniami wymagających hospitalizacji	5%
średni koszt hospitalizacji w grupie H98	1 905,53 zł
czas trwania zaostrzenia dny moczanowej	5 dni

koszty leków stosowanych przy
zastrzeniach leczonych
ambulatoryjnie

- perspektywa NFZ: 2,3319 zł
- perspektywa wspólna: 0,3569 zł

udział pacjentów
przerywających leczenie wg
Beard 2013¹⁴

- febuksostat 80 mg
 - cykl 1 – 17%; cykl 2 – 14%; cykl 3 i 4 – 15%; kolejne lata – 12%
- febuksostat 120 mg
 - cykl 1 – 18%; cykl 2 – 12%; cykl 3 i 4 – 12%; kolejne lata – 18%
- allopurinol
 - cykl 1 – 12%; cykl 2 – 9%; cykl 3 i 4 – 10%; kolejne lata – 29%

- Wartości użyteczności

Parametr	Wartość	Źródło
pacjenci kontrolowani ($\leq 6\text{mg/dl}$) (wszystkie interwencje)	0,746	Beard 2013 ¹⁴
pacjenci niekontrolowani ($>6\text{mg/dl}$) febuksostat 80	0,746	Beard 2013 ¹⁴
pacjenci niekontrolowani ($>6\text{mg/dl}$) febuksostat 120	0,700	Beard 2013 ¹⁴
pacjenci niekontrolowani ($>6\text{mg/dl}$) allopurinol	0,704	Beard 2013 ¹⁴

Hiperurykemia w zespole rozpadu guza

Tabela 32. Hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wartości zmiennych wykorzystywane w scenariuszu podstawowym.

Parametr	Analiza podstawowa
dobowa dawka allopurinolu	349,9 mg
koszt allopurinolu (uśredniony udziałami w rynku sprzedaży DDD poszczególnych preparatów)	<ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: 0,4914 zł • perspektywa wspólna: 0,6760 zł
koszt febuksostatu	120 mg <ul style="list-style-type: none"> • perspektywa NFZ: 0,5805 zł • perspektywa wspólna: 3,1581 zł
czas trwania leczenia febuksostatem lub allopurinolem – horyzont analizy	7 dni
wartości użyteczności wykorzystane w analizie ilorazu kosztów i efektów	0,79

Aneks 9. Minimalne wymagania wobec analiz ekonomicznych

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	3.1.1, 3.2.1	
	b) analizę wrażliwości,	3.1.2, 3.2.2	
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	Aneks 1-2	
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	a) zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:		
	- oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	3.1.1, 3.2.1	
	- oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	3.1.1, 3.2.1	
	b) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	3.1.1, 3.2.1	
	c) oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 2b.	3.1.1, 3.2.1	
	d) oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	3.1.1, 3.2.1	
	e) zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.8, aneks 8	
f) wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	2.1 – 2.8, aneks 8		
	g) dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	osobny arkusz Excel	
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	3,2	
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	3,2	
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 2 a-i, pkt. 2 b-d oraz pkt. 6, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	Nie dotyczy	
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	Nie dotyczy	
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku		

	<p>musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.</p> <p>Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:</p> <p>a) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia,</p> <p>b) oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;</p> <p>c) kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.6a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 6b?</p>	3.1	
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	2.7	
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	Aneks 3-7	
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	a) określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	2.8	
	b) uzasadnienie zakresów zmienności,	2.8	
	c) oszacowanie przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	3.1.2, 3.2.2	
18	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	a) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	3.1, 3.2	
	b) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	3.1, 3.2	
19	Czy oszacowania z pkt. 2a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5 lat 7 dni	dna moczanowa zespół rozpadu guza
20	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu?	1.3, Aneks 1, 2	
Ogólne adnotacje		Rozdział	Komentarz
43	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennic two	
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennic two	

Spis tabel

Tabela 1. Problem decyzyjny zdefiniowany w schemacie PICO.....	12
Tabela 2. Publikacje włączone do opracowania.....	22
Tabela 3. Odsetek pacjentów osiągających poziom kwasu moczowego w surowicy ≤ 6 mg/dl w danym okresie czasu (pacjenci kontrolowani).....	29
Tabela 4. Udział pacjentów przerywających leczenie.....	30
Tabela 5. Wartości parametrów przyjętych w modelu – prawdopodobieństwa.....	31
Tabela 6. Wartości użyteczności.....	32
Tabela 7. Zestawienie dawek allopurinolu przyjmowanych przez pacjentów w badaniu FLORENCE.....	33
Tabela 8. Zestawienie wartości użyteczności stanowiących podstawę obliczeń QALY w modelu.....	34
Tabela 9. Cena detaliczna, limit i dopłata pacjenta do preparatu Adenuric®.....	35
Tabela 10. Ceny preparatów zawierających allopurinol.....	36
Tabela 11. Średnia wartość hospitalizacji w grupie H98.....	37
Tabela 12. Schematy leczenia zaostrzenia dny moczanowej w warunkach ambulatoryjnych.....	38
Tabela 13. Koszt substancji czynnych stosowanych w leczeniu zaostrzenia dny moczanowej w warunkach ambulatoryjnych.....	38
Tabela 14. Scenariusze analizy wrażliwości.....	42
Tabela 15. Scenariusze analizy wrażliwości.....	44
Tabela 16. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ, 5-letni horyzont.....	46
Tabela 17. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna 5-letni horyzont.....	47
Tabela 18. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ 5-letni horyzont.....	47
Tabela 19. Wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna 5-letni horyzont.....	48
Tabela 20. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ.....	49
Tabela 21. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.....	51
Tabela 22. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ.....	52
Tabela 23. Wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.....	54
Tabela 24. Hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki analizy podstawowej – perspektywa NFZ.....	55
Tabela 25. Hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki analizy podstawowej – perspektywa wspólna.....	56
Tabela 26. Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ.....	57
Tabela 27. Przewlekła hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wyniki jednoczynnikowej analizy wrażliwości – perspektywa wspólna.....	58
Tabela 28. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 10.08.2015.....	63
Tabela 29. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – 10.08.2015.....	65
Tabela 30. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE i Medline (Elsevier) – -06.08.2015.....	65

Tabela 31. Przewlekła hiperurykemia w dnie moczanowej: wartości zmiennych wykorzystywane w scenariuszu podstawowym.	72
Tabela 32. Hiperurykemia w zespole rozpadu guza: wartości zmiennych wykorzystywane w scenariuszu podstawowym.....	73

Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat modelu opracowanego dla wskazania dotyczącego przewlekłej hiperurykemii w dnie moczanowej.....	28
Rysunek 2. Regresja liniowa.....	30

Piśmiennictwo

² Liu XX1, Liu RJ, Ding L, Lin YF, Huang NY, Xiao HF, Huang Y, Yang J, Wang SL., Pharmacokinetics of febuxostat in healthy Chinese volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2012 Oct;62(10):463-9.

³ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

⁴ Gandhi PK1, Gentry WM, Ma Q, Bottorff MB. Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: a U.S. payer perspective. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Feb;21(2):165-75.

⁵ Jutkowitz E, Choi HK, Pizzi LT, Kuntz KM. Cost-effectiveness of allopurinol and febuxostat for the management of gout. *Ann Intern Med*. 2014 Nov 4;161(9):617-26.

⁶ Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. *Eur J Health Econ*. 2014 Jun;15(5):453-63.

⁷ Cuesta M. Pérez Alcántara F. Brosa M. Cost-effectiveness of febuxostat in managing hyperuricemia in gout patients in Spain. *Value in Health* (2012) 15:7 (A513).

⁸ Jackson T. Shah R. Cost analysis of febuxostat versus allopurinol for prophylaxis of gout flares. *Value in Health* (2012) 15:4 (A36).

⁹ Redding L. Hornberger J. Cowens W. Chien R. Wang M. Cost-effectiveness of febuxostat in managing Hyperuricemia in gout patients in Canada. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology* (2011) 18:2 (e195-e196).

¹⁰ Rashid N. Hay J.W. Cost effectiveness analysis of managing chronic gout with febuoxstat (uloric) versus allopurinol (zyloprim). *Value in Health* (2010) 13:3 (A126).

¹¹ Charakterystyka Produktu Leczniczego:

http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf [dostęp: 10.07.2015].

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Podstawy limitu (apteka):

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia> [dostęp 05.08.2015].

¹³ Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1273-82.

¹⁴ Beard SM, von Scheele BG, Nuki G, Pearson IV. Cost-effectiveness of febuxostat in chronic gout. *Eur J Health Econ*. 2014 Jun;15(5):453-63.

¹⁵ Spina M, Nagy Z, Ribera JM, Federico M, Aurer I, Jordan K, Borsaru G, Pristupa AS, Bosi A, Grosicki S, Glushko NL, Ristic D, Jakucs J, Montesinos P, Mayer J, Rego EM, Baldini S, Scartoni S, Capriati A, Maggi CA,

Simonelli C; FLORENCE Study Group. FLORENCE: A Randomized, Double Blind, Phase III Pivotal Study of Febuxostat versus Allopurinol for the Prevention of Tumor Lysis Syndrome (TLS) in Patients with Hematologic Malignancies at Intermediate to High TLS risk. *Ann Oncol.* 2015 Jul 27. pii: mdv317. [Epub ahead of print]

¹⁶ Shabaruddin FH, Chen LC, Elliott RA, Payne K. A systematic review of utility values for chemotherapy-related adverse events. *Pharmacoeconomics.* 2013 Apr;31(4):277-88. doi: 10.1007/s40273-013-0033-x.

¹⁷ Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health and quality of life outcomes* 2008; 6(84).

¹⁸ Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *British Journal of Cancer* 2009; 101(3):387-389.

¹⁹ Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health and quality of life outcomes* 2010; 8(50)

²⁰ Franic DM, Pathak DS, Gafni A. Are health states 'timeless'? A case study of an acute condition: Post-chemotherapy nausea and vomiting. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2003; 9(1):69-82.

²¹ Grunberg SM, Srivastava A, Grunberg KJ, Weeks J. Intensity of chemotherapy-induced emesis and overall survival as determinants of a global utility score. *Supportive Care in Cancer* 2002; 10(8):624-629.

²² Best JH, Garrison LP, Hollingworth W, Ramsey SD, Veenstra DL. Preference values associated with stage III colon cancer and adjuvant chemotherapy. *Quality of life research* 2010; 19:391-400.

²³ Brown RE, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. *Pharmacoeconomics* 2001; 19:1091-1102.

²⁴ Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1996; 9:8-22.

²⁵ Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* 2006; 95(6):683-690.

²⁶ Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: Economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(3):223-237.


²⁷ Hutton J, Brown R, Borowitz M, Abrams K, Rothman M, Shakespeare A. A new decision model for cost-utility comparisons of chemotherapy in recurrent metastatic breast cancer. *Pharmacoeconomics* 1996; 9:8-22.

²⁸ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

²⁹ <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6719.html> [dostęp 06.08.2015].

³⁰ Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Występowanie i leczenie dny moczanowej w Polsce. Warszawa 2015.

³¹ WHO: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=M04AA03 [dostęp 06.08.2015].



³² Schlesinger N, Radvanski DC, Young TC, McCoy JV, Eisenstein R, Moore DF. Diagnosis and Treatment of Acute Gout at a University Hospital Emergency Department. *Open Rheumatol J*. 2015 Jun 12;9:21-6.

³³ Michael A Becker, MD. Treatment of acute gout.

<http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-gout> [dostęp 06.08.2015].

³⁴ Szczeklik A. „Podręcznik chorób wewnętrznych”, Wydawnictwo Medycyna Praktyczna 2013.

³⁵ Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2767-78. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0177.

³⁶ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA); <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>