

Skojarzenie relugolixu, estradiolu
i octanu noretysteronu (Ryeqo[®])
w leczeniu umiarkowanych do ciężkich
objawów mięśniaków macicy
u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym

Analiza ekonomiczna

Warszawa, maj 2023

Autorzy

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

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.
ul. Franciszka Klimczaka 1
02-797 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.2.1 Standardowe postępowanie lecznicze (SoC)	8
1.3 Populacja	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	9
1.5 Perspektywa	9
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	9
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	9
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	10
1.9 Ustalanie ceny progowej	10
2 Metodyka analizy	12
2.1 Ogólna charakterystyka	12
2.2 Opis modelu	12
2.2.1 Długość cyklu	13
2.2.2 Struktura modelu	13
2.3 Parametry kliniczne.....	16
2.3.1 Rozkład zabiegów chirurgicznych.....	16
2.3.2 Prawdopodobieństwa przejście między stanami w modelu.....	17
2.3.3 Zdarzenia niepożądane i powikłania	18
2.4 Użyteczności	20
2.4.1 Użyteczność populacji zależna od wieku	20
2.4.2 Użyteczności związane z operacją	20
2.4.3 Zdarzenia niepożądane związane z operacją	21
2.4.4 Redukcja użyteczności spowodowana utratą macicy	22
2.4.5 Zdarzenia niepożądane związane z SoC i terapią Ryeqo	22
2.4.6 Oszacowanie zależności między użytecznością EQ-5D a objętością MBL.....	23
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty	26
2.5.1 [Redacted]	26
2.5.2 Koszt leczenia towarzyszącego	27
2.5.3 Koszt monitorowania leczenia	30
2.5.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	31
2.5.5 Koszt związany z operacjami.....	34
2.6 Zestawienie parametrów	35

2.7	Zakres analizy wrażliwości	35
2.7.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	35
2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	39
2.8	Walidacja modelu	39
2.8.1	Walidacja wewnętrzna	39
2.8.2	Walidacja zewnętrzna.....	40
2.8.3	Walidacja konwergencji	40
3	Wyniki	41
3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	41
█	█	43
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	50
4	Ograniczenia	54
5	Dyskusja.....	55
6	Wnioski końcowe	57
Aneks 1. Przegląd użyteczności	58	
Utrata krwi z powodu mięśniaków macicy.....	58	
Metodyka przeglądu.....	58	
Wyniki przeglądu	58	
Dekrement użyteczności związany z histerektomią	60	
Metodyka przeglądu.....	60	
Wyniki przeglądu	60	
Dekrement użyteczności związany z objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy.....	61	
Metodyka przeglądu.....	61	
Wyniki przeglądu	62	
Omówienie włączonych badań.....	63	
Dekrement użyteczności związany z bólem głowy	64	
Metodyka przeglądu.....	64	
Wyniki przeglądu	65	
Omówienie włączonych badań.....	66	
Dekrement użyteczności związany z NT	66	
Metodyka przeglądu.....	66	
Wyniki przeglądu	67	
Omówienie włączonych badań.....	68	
Dekrement użyteczności związany z artralgią	69	
Metodyka przeglądu.....	69	
Wyniki przeglądu	70	
Omówienie włączonych badań.....	71	
Dekrement użyteczności związany z nudnościami.....	71	

Metodyka przeglądu.....	71
Wyniki przeglądu	72
Omówienie włączonych badań.....	74
Dekrement użyteczności związany ze zmęczeniem	75
Metodyka przeglądu.....	75
Wyniki przeglądu	75
Omówienie włączonych badań.....	77
Dekrement użyteczności związany z kaszlem	77
Metodyka przeglądu.....	77
Wyniki przeglądu	78
Omówienie włączonych badań.....	79
Dekrement użyteczności związany z infekcją górnych dróg oddechowych	80
Metodyka przeglądu.....	80
Wyniki przeglądu	81
Omówienie włączonych badań.....	82
Dekrement użyteczności związany z anemią.....	82
Metodyka przeglądu.....	82
Wyniki przeglądu	83
Omówienie włączonych badań.....	85
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....	86
Metodyka przeglądu	86
Wyniki przeglądu	87
Omówienie włączonych badań i wnioski	88
Aneks 3. Zestawienie parametrów.....	90
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel.....	95
Aneks 5. Parametry probabilistycznej analizy wrażliwości.	97
Spis rysunków.....	103
Spis tabel	104
Bibliografia	108

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CSR	Raport z badania klinicznego (ang. <i>Clinical Study Report</i>)
DDD	Dawka Dobowa Definiowana (ang. <i>Daily Defined Dose</i>)
DSA	Deterministyczną analiza wrażliwości
E2/NETA	<i>Estradiol/norethisterone acetate</i>
EQ-5D	Kwestionariusz generyczny oceny jakości życia
GnRH	Hormon uwalniający gonadotropiny (ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>)
ICUR	Inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów
JGP	Jednorodna grupa pacjentów
MBL	Wskaźnik utraty krwi menstruacyjnej (ang. <i>Menstrual blood loss</i>)
MRgFUS	Technologia zogniskowanych ultradźwięków sterowanych obrazowaniem rezonansem magnetycznym (ang. <i>Magnetic Resonance imaging-guided Focused Ultrasound Surgery</i>)
n. d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OLS	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>Ordinary least squares</i>)
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości
SoC	Opieka standardowa (SoC, ang. <i>Standard of Care</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Ryeqo® finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Metoda

W niniejszej analizie ekonomicznej porównano koszty i efekty terapii z wykorzystaniem preparatu Ryeqo® z kosztami i efektami standardowego postępowania leczniczego (SoC). Komparator jest zgodny z rozważaniami zawartymi w APD i odpowiada komparatorom z głównych publikacji opisujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (badania LIBERTY I i II).

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości preparatu Ryeqo® nad SoC w populacji dorosłych kobiet z umiarkowanymi do ciężkich objawów związanych z mięśniakami macicy), przeprowadzono analizę kosztów - użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR). Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (horyzont obserwacji testowano w analizie wrażliwości). Zastosowano model kohortowy Markowa, symulujący hipotetyczną kohortę 1000 pacjentek. Wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, prawdopodobieństw zgonu oraz użyteczności dla polskiej populacji kobiet. [NFZ; GUS 2021; Golicki 2019] Niepewność parametrów testowano wykorzystując jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Model wykorzystuje dane z badań klinicznych (LIBERTY I i II) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji i innych publicznie dostępnych danych. Głównym źródłem wartości użyteczności były dane zaimplementowane przez autorów modelu lub zidentyfikowane w toku przeglądu systematycznego. Koszty leków, procedur związanych z zabiegami chirurgicznymi i leczeniem zdarzeń niepożądanych szacowano w oparciu o dane NFZ. Koszty preparatu Ryeqo® wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę.



Podsumowanie

Analiza wykazała, że leczenie Ryeqo jest droższe od leczenia SoC, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy podstawowej, scenariuszowej oraz probabilistycznej. Wyniki analizy wykazały, że terapia Ryeqo jest technologią kosztowo-efektywną. Współczynnik użyteczności kosztów znajduje się znacznie poniżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności zarówno dla analizy podstawowej jak i dla większości scenariuszy analizy wrażliwości.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Ryeqo® finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Ryeqo®:

- jedna butelka (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg).

1.2 Komparatory

Model dopuszcza komparatory takie jak:

- leczenie farmakologiczne;
- standardowe postępowanie lecznicze (SoC, ang. *Standard of Care*);
- zabiegi chirurgiczne.

W niniejszej analizie ekonomicznej wykorzystano jedynie standardowe postępowanie lecznicze, zawierające niesteroidowe leki przeciwzapalne oraz suplementację żelaza. Komparator jest zgodny z rozważaniami zawartymi w APD i odpowiada komparatorom z głównych publikacji opisujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (badania LIBERTY I i II).

1.2.1 Standardowe postępowanie lecznicze (SoC)

W stanie SoC chorzy nie są leczeni aktywnym leczeniem farmakologicznym. Przyjmuje się, że pacjenci przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w leczeniu bólu i suplementy żelaza z powodu dużej utraty krwi menstruacyjnej. Model nie odwzorowuje wyraźnie efektu leczenia towarzyszącego, ale ponieważ dane dotyczące efektu klinicznego dla ramienia placebo z badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 są wykorzystywane w stanie SoC, a pacjenci w badaniach LIBERTY stosowali jednocześnie leki, takie jak NLPZ i suplementy żelaza jest to rozliczane pośrednio.

Pacjenci na SoC mogą przejść na operację, a prawdopodobieństwo tego przejścia w każdym cyklu może być zmienione przez użytkownika.

1.3 Populacja

Populacja w modelu odpowiada dorosłym kobietom w wieku rozrodczym z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami związanymi z mięśniakami macicy. Początkowy wiek pacjentek ustalono poprzez wyliczenie średniej ważonej na podstawie odsetka kobiet z mięśniakami macicy w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce [GUS 2021, APD]. Wiek menopauzy ustalony na 49 lat jest górną granicą wieku rozrodczego dla kobiet w Polsce [GUS].

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów.

Cecha	Dane wejściowe modelu
Początkowy wiek [lata]	41
Wiek menopauzy [lata]	49

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości preparatu Ryeqo® nad terapią porównawczą w populacji dorosłych kobiet z umiarkowanymi do ciężkich objawów związanych z mięśniakami macicy), przeprowadzono analizę kosztów - użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR).

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Wiek startowy modelu może być ustawiony przez użytkownika. Początkowy wiek pacjentek ustalono poprzez wyliczenie średniej ważonej na podstawie odsetka kobiet z mięśniakami macicy w poszczególnych grupach wiekowych w Polsce (41 lat). Horyzont czasowy można ustawić na określoną liczbę lat (1-20), do menopauzy lub na całe życie pacjentek. W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (horyzont obserwacji testowano w analizie wrażliwości). Model zakłada, że pacjent nie przeżyje więcej niż 100 lat.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t = 0$) wartość (PV , ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r = 5\%$) przyjęto:

$$PV = c_T \times (1 + r)^{-T}$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Ryeqo®:

- jedna butelka (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg).

Produkt leczniczy Ryeqo® nie jest obecnie refundowany w żadnym wskazaniu.

[Redacted text]

[Redacted text]

Zestawienie cen wnioskowanego preparatu Ryeqo® przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 2).

Tab. 2. Ceny Ryeqo®.

Kategoria	Ryeqo® (28 tabletek; 40 mg + 1 mg + 0,5 mg).
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

1.9 Ustalanie ceny progowej

[Redacted text]

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

Model symuluje kohortę kobiet przed menopauzą kwalifikujących się do leczenia preparatem Ryeqo[®], porównując się do obecnie dostępnego standardowego postępowania leczniczego jakim jest stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz suplementów żelaza. Zastosowano model kohortowy Markowa, symulujący hipotetyczną kohortę 1000 pacjentek. Wybór tego modelu jest zgodny z poprzednimi modelami, które oceniały różne interwencje w leczeniu mięśniaków macicy.

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, prawdopodobieństw zgonu oraz użyteczności dla polskiej populacji kobiet. [NFZ; GUS 2021; Golicki 2019]

Wyniki przedstawione w modelu to koszty całkowite (sumaryczne i podzielone na kategorie kosztów) i lata życia skorygowane o jakość (QALY), na podstawie których obliczany jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR). Podstawowym wynikiem modelu jest deterministyczny koszt inkrementalny na QALY.

Niepewność parametrów jest uwzględniana zarówno za pomocą jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości (DSA), w której wpływ na ICUR ocenia się poprzez zmianę jednego parametru w danym czasie, jak i probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA), w której niepewność wszystkich parametrów zmienia się jednocześnie.

Model wykorzystuje dane z badań klinicznych (LIBERTY I i II) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji, opinii ekspertów i innych publicznie dostępnych danych. Głównym źródłem wartości użyteczności były dane zaimplementowane przez autorów modelu lub zidentyfikowane w toku przeglądu systematycznego. Koszty leków, procedur związanych z zabiegami chirurgicznymi i leczeniem zdarzeń niepożądanych szacowano w oparciu o dane NFZ.

2.2 Opis modelu

W modelu przyjęto miesięczny cykl i zgodnie z tabelami życia populacji, zakłada się, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu 101. roku życia. Model domyślnie uwzględnia bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej i skutki zdrowotne z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej. Model został uzupełniony kosztami i użytecznościami wybranymi dla populacji polskiej. Wyjątek stanowiły użyteczności dotyczące zdarzeń niepożądanych, które przyjęto za autorami modelu.

Roczne stopy dyskontowe są stosowane do wszystkich naliczonych kosztów i świadczeń zdrowotnych. Do kosztów stosuje się wartość domyślną 5%, a do efektów - 3,5%. Wysokość stóp dyskontowych jest zgodna z wytycznymi AOTMiT.

Model może być wykorzystany do oceny stosowania preparatu Ryeqo[®] w porównaniu ze standardową opieką leczniczą (SoC), leczeniem farmakologicznym czy postępowaniem chirurgicznym. Na potrzeby analizy wykorzystano tylko jeden komparator jakim jest SoC.

Docelową populacją są pacjentki z mięśniakami macicy, które doświadczają od umiarkowanych do ciężkich objawów z nimi związanych i są w wieku rozrodczym (do 49 roku życia).

2.2.1 Długość cyklu

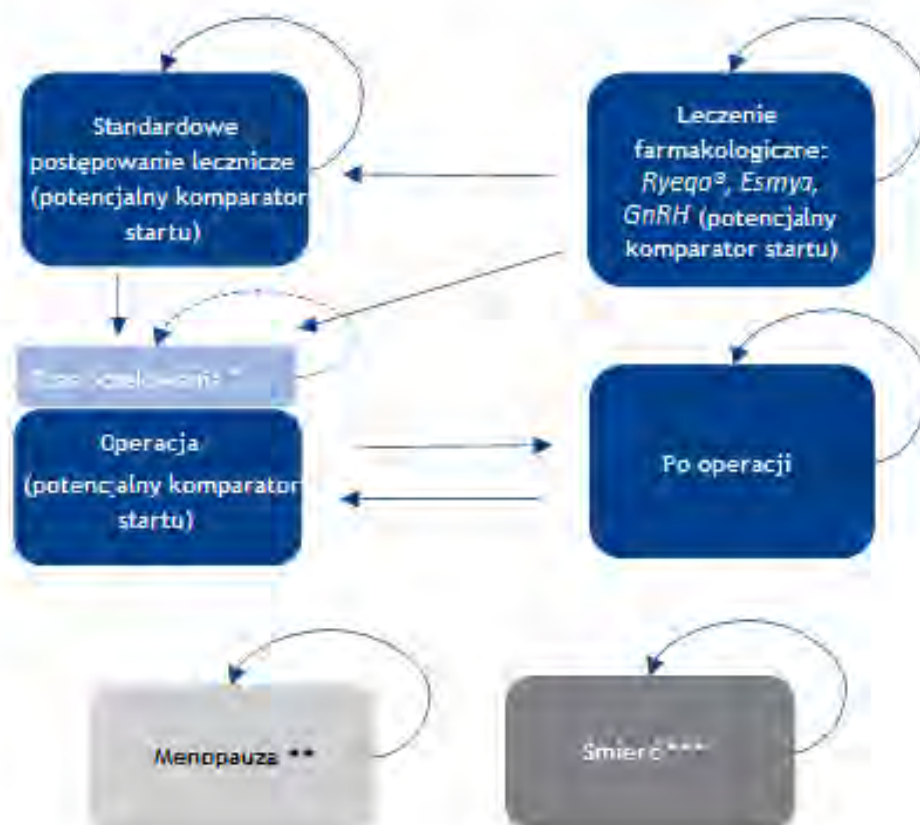
Każdy cykl w modelu równy jest jednemu miesiącowi. Jest to zgodne zarówno z poprzednimi modelami opisującymi mięśniaki macicy, jak i okresami sprawozdawczymi w badaniach LIBERTY.

2.2.2 Struktura modelu

W zastosowanym w analizie modelu Markowa pacjenci przechodzą między stanami zdrowia, które odzwierciedlają ich leczenie i rozwój choroby. Pacjenci mogą być tylko w jednym stanie w danym momencie. Model ten obejmuje następujące stany:

- leczenie Ryeqo®;
- inne leczenie farmakologiczne (GnRH, Esmya®; stanowi potencjalny stan początkowy dla pacjentów w grupie porównawczej) - stan niewykorzystywany w niniejszej analizie;
- standardowa opieka (SoC; stanowi potencjalny stan początkowy dla pacjentów w grupie porównawczej);
- oczekiwanie na pierwszą operację (stan tunelowy);
- pierwsza operacja (stanowi potencjalny stan początkowy dla pacjentów w grupie porównawczej) - stan niewykorzystywany w niniejszej analizie;
- okres po pierwszej operacji;
- okres oczekiwania na drugą operację (stan tunelowy);
- druga operacja;
- okres po drugiej operacji;
- menopauza (stan pochłaniający);
- śmierć (stan pochłaniający).

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu.



* Tylko jeśli czas oczekiwania jest aktywny, brak czasu oczekiwania po leczeniu GnRH

**Kiedy pacjentki osiągną średni wiek menopauzy, przenoszą się tutaj (wszyscy).

*** Przejście ze wszystkich stanów

W zależności od wybranego komparatora, niektóre stany mogą być nieuwzględnione. Pacjenci mogą przejść do stanu menopauzy i śmierci ze wszystkich stanów w modelu.

2.2.2.1 Stan interwencji (terapia Ryeqo®)

Przy wyborze terapii Ryeqo® jako badanej interwencji wszyscy pacjenci zaczynają w stanie leczenia Ryeqo® i pozostają w nim tak długo, jak długo są leczeni. Pacjenci, którzy wycofują się z leczenia preparatem Ryeqo® przechodzą do stanu SoC lub operacja i nie mogą powrócić do leczenia Ryeqo®.

Preparat Ryeqo® podawany jest doustnie raz dziennie bez przerwy w leczeniu. Ponieważ lek ten utrzymuje stężenia estradiolu i progesteronu w zakresie, który utrzymuje poprawną gęstość mineralną kości i zdrowe endometrium, można go stosować tak długo, jak jest to konieczne. Z tego względu w modelu nie zaimplementowano maksymalnego czasu trwania leczenia (z definicji lek przyjmowany jest do osiągnięcia wieku menopauzy).

2.2.2.2 Stan komparatora (SoC)

W scenariuszu komparatora pacjenci mogą rozpocząć leczenie farmakologiczne, standardowe postępowanie lecznicze (SoC) lub operację, w zależności od wybranego komparatora. Na potrzeby niniejszej analizy komparatorem jest SoC.

Jeśli wybranym komparatorem jest SoC, pacjenci rozpoczynają w tym stanie i mogą przejść do operacji.

Jeżeli opcja ‘oczekiwania na operację’ jest aktywna (stan tunelowy), pacjenci rozpoczną cykl w stanie SoC i pozostaną w nim przez okres oczekiwania, do czasu aż przejdą do stanu operacji.

2.2.2.3 Inne stany modelu

SoC stanowi zarówno komparator, jak i stan uwzględniony w modelu, do którego pacjenci mogą przechodzić z innych stanów leczenia. Stan SoC opiera się na ramionach placebo w badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2 w odniesieniu do danych klinicznych, takich jak skuteczność leczenia (wyrażona objętością MBL) i zdarzenia niepożądane. Do stanu SoC pacjenci mogą przejść ze stanu leczenia farmakologicznego, ale nie mogą do niego wrócić. Przejście do stanu operacji odbywa się poprzez stan „oczekiwania” (stan tunelowy), jeśli jest aktywny. Stanami pochłaniającymi jest menopauza i śmierć.

Stan „oczekiwania” przed operacją jest przedłużeniem stanu SoC pod względem kosztów i użyteczności. Ten stan pozwala na śledzenie pacjentów oczekujących na operację oraz pacjentów poddawanych operacji. Pacjentom w stanie „oczekiwania” można przypisać dekrement użyteczności w oczekiwaniu na operację (z braku wiarygodnych danych do parametryzacji, nie zostało to wykorzystane w modelu). W niniejszym modelu wykorzystano dwumiesięczny czas oczekiwania przed operacją, co zostało ustalone na podstawie danych NFZ. [NFZ Uchwała 2022]

Stan pierwszej operacji obejmuje dystrybucję procedur chirurgicznych inwazyjnych i nieinwazyjnych, które mogą być definiowane przez użytkownika. Pacjenci, którzy przejdą do stanu operacji, przechodzą procedurę i pozostają w stanie operacji przez jeden cykl, aby uchwycić niedogodności i koszty przypisane zdarzeniu chirurgicznemu przed przejściem do stanu ‘po pierwszej operacji’ w kolejnym cyklu. Dekreментy użyteczności po operacji są uwzględnione w cyklu, w którym występują oraz w kolejnych cyklach według wyboru użytkownika (maksymalnie przez 12 miesięcy). Dekreментy użyteczności, które są przypisywane krótkotrwałym zdarzeniom niepożądanym po operacji, są stosowane w cyklu, w którym wykonywana jest operacja.

Po przeprowadzeniu pierwszego zabiegu chirurgicznego pacjenci przechodzą do stanu po pierwszej operacji. Stan po pierwszej operacji dzieli się na dwa, po zabiegu histerektomii i po zabiegu innym niż histerektomia. Pozwala to na różnicowanie pacjentek, u których po histerektomii występują długotrwałe zdarzenia niepożądane (parametr niewykorzystywany w niniejszej analizie ze względu na brak wiarygodnych danych o częstości i natężeniu długotrwałych działań niepożądanych po histerektomii). Model zakłada dekrement użyteczności spowodowany utratą macicy, który w modelu uwzględnia się aż do wystąpienia menopauzy, a pacjentki, które zdecydowały się na histerektomię, pozostają w stanie po pierwszej operacji aż do osiągnięcia menopauzy (w niniejszej analizie nie uwzględniono tego

parametru ze względu na niewiarygodne źródła danych dotyczących dekrementu użyteczności związanego z utratą macicy). Pacjentki, które przeszły inne zabiegi niż histerektomia, mogą przejść do drugiego zabiegu (poprzez czas oczekiwania, jeśli został aktywowany), w przeciwnym razie pozostają w stanie po pierwszym zabiegu aż do menopauzy. Możliwe wybory i rozkład operacji wykonywanych w drugiej kolejności różnią się od tych wykonywanych jako pierwsze. Przejście przez drugą operację i stan pooperacyjny oraz przypisanie użyteczności są zgodne ze stanem pierwszego zabiegu. Po drugiej operacji zakłada się, że kolejne operacje nie będą wykonywane. W ten sposób pacjentki pozostają w stanie po drugiej operacji, aż do osiągnięcia menopauzy. W tym stanie użyteczności są obliczane w ten sam sposób, jak w stanie po pierwszej operacji.

Zawsze, gdy pacjentki osiągają wiek menopauzy, przechodzą w stan menopauzy niezależnie od stanu w poprzednim cyklu. Użytkownik może ustawić średni wiek menopauzy (w niniejszym modelu 49 lat). Ze stanu menopauzy możliwe jest przejście jedynie do stanu śmierci. W tym stanie nie ponosi się żadnych kosztów, a użyteczność jest równa populacji ogólnej, ponieważ zakłada się, że objawy mięśniaków macicy ustępują.

W każdym cyklu istnieje małe prawdopodobieństwo, że pacjenci umrą i przejdą w stan zgonu. Nie odnaleziono dowodów na nadmierną śmiertelność w grupach Ryeqo® w badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2, dlatego stosuje się ogólny wskaźnik śmiertelności w populacji specyficznej dla danego kraju i przekształca się go w miesięczne prawdopodobieństwa dla wszystkich stanów. Model zakłada, że istnieje jednak ryzyko zgonu związane z niektórymi interwencjami chirurgicznymi, a pacjenci w stanach chirurgicznych są narażeni zarówno na prawdopodobieństwo zgonu z powodu przeprowadzonej operacji, jak i ogólną śmiertelność. Założenia te nie są wykorzystywane w przypadku wyboru SoC jako komparatora.

2.3 Parametry kliniczne

Parametry kliniczne opisane w tej sekcji obejmują prawdopodobieństwa zdarzeń występujących w modelu, takich jak wycofanie się z leczenia, wybór interwencji chirurgicznych i ponownych operacji oraz harmonogramy leczenia.

2.3.1 Rozkład zabiegów chirurgicznych

Rodzaje procedur chirurgicznych są następujące:

- histerektomia przezbrzuszną;
- histerektomia laparoskopowa;
- histerektomia przezpochwową;
- miomektomia przezbrzuszną;
- miomektomia laparoskopowa;
- miomektomia przezpochwową;
- embolizacja tętnicy macicznej (UAE, ang. *Uterine Artery Embolization*);

Pierwotnie w modelu uwzględnione były również zogniskowane ultradźwięki pod kontrolą rezonansu magnetycznego (MRgFUS, ang. *Magnetic Resonance imaging-guided Focused*

Ultrasound Surgery), natomiast ze względu na to, iż nie są one refundowane w Polsce ich koszt nie został uwzględniony w analizie.

Model pozwala na zróżnicowanie interwencji chirurgicznych i ich rozkładu. Istnieje osobny rozkład dla pierwszej operacji i osobny rozkład dla ponownej operacji. W niniejszym modelu rozkłady operacji nie różnią się pod względem wcześniejszego leczenia. Dane dotyczące częstości wykonywanych zabiegów związanych z mięśniakami macicy pochodzą ze Statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów NFZ na 2020 rok. Natomiast częstość przeprowadzania embolizacji tętnic macicznych (UAE) pochodzi z opracowania AOTMiT na temat zabiegów endowaskularnych na rok 2014.

Wszystkie rozkłady i dane wejściowe przedstawione w Tab. 3 mogą być zmieniane przez użytkownika. Rozkłady sumują się do 100%, aby nie naruszać integralności modelu Markowa poprzez dodawanie lub usuwanie pacjentów. Rozkład histerektomii w kolejnej operacji przyjęto proporcjonalnie do rozkładu histerektomii w pierwszej operacji.

Tab. 3. Rozkład zabiegów chirurgicznych w pierwszym i drugim rzucie.

Operacja	1. operacja	2. operacja
Histerektomia brzuszna	21,47%	76,00%
Histerektomia laparoskopowa	3,95%	14,00%
Histerektomia przezpochwowa	2,69%	10,00%
Miomektomia brzuszna	6,14%	-
Miomektomia laparoskopowa	39,10%	-
Miomektomia przezpochwowa	26,59%	-
Embolizacja tętnicy macicznej - UAE	0,06%	-
SUMA	100,00%	100,00%

Pacjentki, które doświadczają nawracających objawów po pierwszej operacji innej niż histerektomia, mogą zdecydować się na drugą operację. Prawdopodobieństwo odbycia kolejnej operacji, różni się w zależności od rodzaju pierwszej operacji, co przedstawiono w Tab. 4. Odsetki przyjęto za autorami modelu [Gupta 2014].

Tab. 4. Roczne ryzyko ponownej operacji.

Rodzaj pierwszej operacji	Miomektomia	UAE
Roczne ryzyko ponownej operacji	3,5%	11,0%

2.3.2 Prawdopodobieństwa przejście między stanami w modelu

W każdym cyklu, w którym pacjenci leczeni są lekiem Ryeqo®, istnieje prawdopodobieństwo przejścia do SoC albo operacji. Prawdopodobieństwa przejścia do innych stanów zostały obliczone na podstawie danych na poziomie pacjenta dotyczących przyczyny przerwania z badań LIBERTY 1 i LIBERTY 2 (miesiące 1-6), LIBERTY LTE (miesiące 7-12) i LIBERTY RWS (miesiące 13-24). Na podstawie przyczyn przerwania leczenia pacjentów przydzielono do przejścia na operację lub na SoC. W sumie 2 (0,791%) pacjentów wycofano się do SoC, a 8 pacjentów (3,162%) do operacji z łącznej liczby 253 pacjentów. Całkowite 24-tygodniowe

prawdopodobieństwo zostało przekształcone w prawdopodobieństwo miesięczne. Dla cykli 7-12 wykorzystano badanie kliniczne LIBERTY LTE. Łącznie 10 (6,135%) pacjentów wycofało się do SoC, a 3 (1,840%) do operacji spośród 163 pacjentów włączonych do badania. Podobnie jak przy badaniach LIBERTY I i II, 24-tygodniowe prawdopodobieństwo zostało przekształcone w 4-tygodniowe. W przypadku cykli 13-24 wykorzystano badanie LIBERTY RWS, w którym 10 (8,696%) spośród wszystkich 115 pacjentów włączonych do badania wycofało się do SoC, a 2 (1,739%) pacjentów wycofało się do operacji w ciągu 52-tygodniowego okresu badania. Zostało to następnie przekształcone w miesięczne prawdopodobieństwo.

Obliczenia przejść z SoC na operację oparto na pacjentach włączonych do badania obserwacyjnego PREMYA. Do badania przystąpiło 1139 pacjentów, którzy nie otrzymywali żadnego leczenia, suplementów żelaza ani NLPZ przed rozpoczęciem badania, co przyjęto jako SoC. Spośród tych pacjentek 142 przeszło operację związaną z mięśniakami macicy przed rozpoczęciem badania PREMYA. Średni czas między wcześniejszą diagnozą u 1139 pacjentów a początkiem badania PREMYA wynosił 26,6 miesiąca, co interpretuje się jako średni czas ryzyka u wszystkich 1139 pacjentów. Odsetek pacjentek poddanych operacji po rozpoznaniu mięśniaków macicy obliczono jako 142 podzielone przez 1139, co daje 12,5%. Ryzyko to przeliczono z 26,6 miesiąca na ryzyko roczne przy założeniu stałej częstości operacji w czasie, uzyskując odsetek wycofania pacjentów z SoC do operacji równy 5,83% (ryzyko miesięczne 0,5%). Powyżej opisane prawdopodobieństwa przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Przejście do SoC lub do operacji.

	Przejście do SoC	Przejście do operacji
Ryeqo®	Cykle 1-6: 0,132% (na cykl) Cykle 7-12: 1,050% (na cykl) Cykle 13-24 0,697% (na cykl) Kolejne cykle: 0,697% (na cykl)	Cykle 1-6: 0,534% (na cykl) Cykle 7-12: 0,309% (na cykl) Cykle 13-24: 0,135% (na cykl) Kolejne cykle: 0,135% (na cykl)
SoC	-	0,50% w każdym cyklu

SoC - standardowe postępowanie lecznicze (ang. *Standard of Care*)

2.3.3 Zdarzenia niepożądane i powikłania

W modelu zastosowano różne rodzaje zdarzeń niepożądanych i powikłań. Krótkoterminowe zdarzenia niepożądane związane z leczeniem są stosowane w każdym cyklu podczas leczenia i przyjmuje się, że trwają one łącznie przez jeden miesiąc (jeden cykl). Krótkoterminowe zdarzenia niepożądane związane z zabiegiem chirurgicznym występują w cyklu, w którym wykonywana jest operacja, a nie w kolejnych cyklach.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych pochodzi z badań LIBERTY I i II. Są o zdarzenia, które wystąpiły u co najmniej 5% pacjentów w jakiegokolwiek z grup. Dla SoC przyjęto częstości zdarzeń występujące w ramieniu placebo z wyżej wspomnianych badań - patrz Tab. 6.

Tab. 6. Miesięczne prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem Ryeqo® lub SoC.

Zdarzenia niepożądane	Ryeqo®	SoC
██████████	██████	1,00%
██████████	██████	2,35%
██████████	██████	0,26%
██████████	██████	0,53%
██████	██████	0,73%
██████	██████	1,07%
████████████████████	██████	0,66%
██████	██████	0,93%
██████████	██████	0,46%

SoC - standardowe postępowanie lecznicze (ang. *Standard of Care*)

Zdarzenia niepożądane związane z operacjami przyjęto za autorami modelu (dane źródłowe wymieniono w tabeli). Dla wszystkich rodzajów miomektomii przyjęto tą samą częstość występowania zdarzeń niepożądanych - parz Tab. 7.

Tab. 7. Miesięczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z operacjami.

	Histerektomia brzuszna	Histerektomia laparoskopowa	Histerektomia przezpochwowa	Miomektomia	UAE
Niedrożność jelit (mechaniczna)	0,00%	0,00%	0,00%	1,37%	0,00%
Gorączka	2,50%	1,40%	0,90%	0,00%	0,00%
Wydalenie mięśniaków	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,35%
Krwiak pachwiny	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,70%
Krwotok (z dróg rodnych)	8,30%	5,70%	4,40%	1,37%	0,00%
Niedrożność porażenna jelit	0,00%	0,00%	0,00%	1,37%	0,00%
Infekcja miednicy mniejszej, krwiak lub ropień	0,80%	3,20%	2,20%	0,00%	0,00%
Zapalenie płuc	0,00%	0,00%	0,00%	1,37%	0,00%
Zespół poembolizacyjny	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	8,11%
Zator płuczny	0,00%	0,00%	0,00%	1,37%	0,00%
Sepsa	0,00%	0,00%	0,00%	1,37%	1,35%
Infekcja dróg moczowych	2,20%	0,70%	1,50%	10,96%	0,00%
Pokrzywka	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,00%

	Histerektomia brzuszną	Histerektomia laparoskopowa	Histerektomia przezpochwowa	Miomektomia	UAE
Infekcja rany	2,40%	1,50%	0,90%	0,00%	0,00%
Obrzęk brzucha (wodobrzusze)	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Ból	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Źródła	<i>Brummer 2011, Manyonda 2012</i>				

UAE - embolizacja tętnic macicznych (ang. *uterine artery embolization*)

Powikłania długoterminowe związane z histerektomią nie były przedmiotem niniejszej analizy (brak wiarygodnych danych pozwalających sparametryzować częstości i ciężkość powikłań długoterminowych po histerektomii).

2.4 Użyteczności

Każdy stan w modelu jest powiązany z wagą użyteczności specyficzną dla tego stanu. W przypadku wszystkich pacjentów (z wyjątkiem pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym) wagi użyteczności są obliczane wykorzystując funkcję wiążącą użyteczność stanu z danymi dotyczącymi krwawienia (MBL), szczegółowe informacje znajdują się w podrozdziale 2.4.6. Pacjenci poddawani zabiegom chirurgicznym mają wyjściową użyteczność populacji skorygowaną o redukcję użyteczności specyficzną dla danego zabiegu chirurgicznego oraz dekrement użyteczności związanych ze zdarzeniami niepożądanymi (tam, gdzie ma to zastosowanie). Wagi użyteczności pozyskiwane jako roczne użyteczności są stosowane w każdym cyklu (odpowiadającym jednemu miesiącowi) jako jedna dwunasta rocznej użyteczności.

2.4.1 Użyteczność populacji zależna od wieku

Podstawowa użyteczność populacji to średnia użyteczność doświadczana przez przeciętną osobę w populacji. Użyteczność w ogólnej populacji według wieku została uzyskana z populacyjnych wartości referencyjnych dla wskaźnika EQ-5D-5L w Polsce [Golicki 2019].

Tab. 8. Wagi użyteczności populacji polskiej.

Przedziały wiekowe	Waga użyteczności EQ-5D
18-24	0,981
25-34	0,973
35-44	0,966
45-54	0,924
55-64	0,908
65-74	0,845
75+	0,749

2.4.2 Użyteczności związane z operacją

Użyteczności związane z zabiegami chirurgicznymi są obliczane jako redukcja użyteczności zastosowana do podstawowej użyteczności populacji. Zakłada się, że obniżenie użyteczności związana z zabiegiem chirurgicznym trwa dłużej niż cykl, w którym występuje zdarzenie,

dlatego zgłoszona redukcja użyteczności roczna jest korygowana o liczbę miesięcy, w których będzie stosowana, w przypadku ustawień podstawowych jest to dwanaście miesięcy odpowiadających zgłoszonemu rocznemu spadkowi użyteczności w cytowanej publikacji.

Tab. 9. Redukcja użyteczności związana z operacjami.

	Redukcja użyteczności na cykl	Źródło
Operacja brzuszna	-0,005	Sculpher 2004
Operacja laparoskopowa	-0,004	Sculpher 2004
Operacja przezpochwowa	-0,003	Sculpher 2004
Embolizacja tętnicy macicznej	-0,003	Założenie*

*przyjęto założenie za autorami modelu że redukcja użyteczności dla embolizacji porównywalna jest z tą obserwowaną dla operacji przezpochwowej

2.4.3 Zdarzenia niepożądane związane z operacją

Redukcje użyteczności związane z krótkotrwałymi zdarzeniami niepożądanymi są stosowane w modelu w cyklu ich wystąpienia. Ze względu na brak wiarygodnych danych pozwalających na parametryzację w niniejszym modelu odstąpiono od uwzględnienia dekrementu użyteczności związanych z długotrwałymi powikłaniami histerektomii.

Tab. 10. Redukcja użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

	Redukcja użyteczności (na cykl)	Źródło	Komentarz
Niedrożność jelit	-0,017	Earnshaw 2010	
Gorączka	-		Założenie: brak redukcji użyteczności
Wydalenie mięśniaków	-0,001	Anderson 1985	Założenie: takie jak ból
Krwiak pachwiny	-		Założenie: brak redukcji użyteczności
Krwotok	-0,017	Freeman 2011	
Niedrożność jelit	-0,017	Earnshaw 2010	
Infekcja miednicy, krwiak lub ropień	-0,016	Tolley 2013	
Zapalenie płuc	-0,008	Jit 2010	Założenie: takie samo jak grypa
Zespół poembolizacji	-0,012	Anderson 1985 Lloyd 2006	Założenie: to samo co suma bólu i nudności
Zator płucny	-0,002	Blondon 2010	
Sepsa	-0,010	Karlsson 2009	
Zakażenie dróg moczowych	-0,006	Armstrong 2009	
Pokrzywka	-		Założenie: brak redukcji użyteczności
Infekcja rany	-0,016	Tolley 2013	
Obrzęk brzucha	-0,005	Anderson 1985	Założenie: takie jak ból
Ból	-0,001	Anderson 1985	
Ból głowy	-		Założenie: brak redukcji użyteczności
Uderzenia gorąca	-0,005	Hux 2015	
Kaszel	-		Założenie: brak redukcji użyteczności
Zakażenia górnych dróg oddechowych	-0,0011	Jit 2010	

	Redukcja użyteczności (na cykl)	Źródło	Komentarz
Anemia	-0,009	Del Rio 2006	
Bezsenność	-0,010	Lloyd 2006	Założenie: takie jak przy zmęczeniu
Nadciśnienie	-		Założenie: brak nieużyteczności
Mdłości	-0,011	Lloyd 2006	Założenie: takie samo jak grypa

2.4.4 Redukcja użyteczności spowodowana utratą macicy

Model uwzględnia możliwość adaptacji dekrementu użyteczności związanego z utratą macicy (utrata macicy może wiązać się z negatywnymi odczuciami i poczuciem utraty m.in. kobiecości). Według cytowanego w analizie raportu WHO utrata macicy wiąże się z roczną utratą użyteczności na poziomie -0,18.[WHO] Autorzy niniejszej adaptacji modelu nie znaleźli tej informacji w cytowanej analizie WHO a publikacje zidentyfikowane i wykorzystane w parametryzacji modelu [Sculpher 2004, Kassymova 2021], wskazują, że dekrementu użyteczności związanego z utratą macicy jest przejściowy (maksymalnie 12 miesięcy) lub związany z głównie z objawami niepożądanymi operacji (uwzględniono osobno). Tym samym w niniejszej analizie odstępiono od parametryzacji dekrementu użyteczności związanego z utratą macicy.

2.4.5 Zdarzenia niepożądane związane z SoC i terapią Ryeqo

Model uwzględnia redukcję użyteczności związaną ze stosowanym leczeniem (SoC i terapia Ryeqo). Parametryzację redukcji użyteczności związanej ze stosowanym leczeniem oparto na danych pozyskanych w toku systematycznego przeglądu piśmiennictwa (patrz aneks 2).

Tab. 11. Wartości redukcji użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z SoC lub terapią Ryeqo.

Działanie niepożądane	Redukcja użyteczności (na cykl)	Źródło
Uderzenia gorąca	-0,005	Hux 2015
Bóle głowy	-0,012	Xu 2011
Nadciśnienie	0,000	Tsiplova 2016
Ból stawów	-0,003	Hagiwara 2018
Kaszel	-0,004	Doyle 2008
Mdłości	-0,004	Hagiwara 2018
Zakażenia górnych dróg oddechowych	-0,008	Hollmann 2013
Anemia	-0,009	Eriksson 2016
Zmęczenie	-0,004	Hagiwara 2018

2.4.6 Oszacowanie zależności między użytecznością EQ-5D a objętością MBL

Ze względu na fakt, że w toku systematycznego przeglądu piśmiennictwa nie zidentyfikowano danych dotyczących redukcji użyteczności w zależności od MBL, w modelu efekt kliniczny leczenia Ryeqo[®] jest szacowany przy użyciu algorytmu opartego na objawach, który przelicza objętość MBL (ml) dla każdej grupy leczenia na wagi użyteczności EQ-5D. Algorytm jest sparametryzowany przy użyciu regresji najmniejszych kwadratów (OLS) danych z poziomu pacjenta z badań LIBERTY 1, LIBERTY 2 i LIBERTY 3. Wagi EQ-5D w badaniach LIBERTY zostały wygenerowane przy użyciu wcześniej oszacowanej regresji mapowania objawów mięśniaka macicy, a jakości życia (UFS-QoL), która jest specyficzną miarą dla choroby. Model OLS przedstawiono w równaniu poniżej:

$$EQ-5D = \alpha + \beta_1 \text{ MBL volume} + \beta_2 \text{ Age at baseline} + \epsilon,$$

gdzie α to punkt przecięcia, EQ-5D to odwzorowane na UFS-QoL wartości EQ-5D, objętość MBL to bezwzględna objętość MBL (mierzona w ml) zarejestrowana w LIBERTY 1, LIBERTY 2 i LIBERTY 3. Wiek wyjściowy to wiek odnotowany podczas wizyty wyjściowej w LIBERTY 1 i LIBERTY 2, a ϵ to błąd. Wybrano oszczędny model, ponieważ powinien on być bardziej przejrzysty pod względem wpływu na EQ-5D i dawać użytkownikowi modelu większą możliwość generowania własnych prognoz na podstawie jedynie objętości MBL i wieku na początku badania.

Przewidywana waga EQ-5D dla określonego cyklu modelowego jest zatem generowana przez wprowadzenie średniego wieku kohorty na początku badania i średniej objętości MBL (mierzonej w ml) w określonym cyklu modelowym. Różnica w objętości MBL między Ryeqo[®] a produktem porównawczym jest głównym czynnikiem powodującym różnice w przewidywanym EQ-5D, ponieważ wiek na początku badania jest równy w obu grupach leczenia.

Model OLS jest dopasowany przy użyciu 1706 obserwacji, w których stosuje się wiele obserwacji w czasie dla tego samego pacjenta. Tylko pacjenci przydzieleni losowo do Relugolix + E2/NETA lub Placebo w LIBERTY 1 i LIBERTY 2, którzy mają dane UFS-QoL (mapowane EQ-5D) oraz dane dotyczące objętości MBL dla co najmniej jednej wizyty są uwzględnieni w analizie. Analiza obejmuje następujące wizyty: punkt wyjściowy, tydzień 12., tydzień 24., tydzień 36. i tydzień 52.; gdzie wizyty w tygodniu 36. i tygodniu 52. są częścią otwartego przedłużenia LIBERTY 3.

Istnieje oczywiste źródło błędów w modelu OLS, ponieważ uwzględniono wiele obserwacji w czasie dla tego samego pacjenta. Korelacja wewnątrz pacjenta nie jest uwzględniana, co powoduje, że szacowany błąd standardowy jest obciążony. W związku z tym oszacowany model OLS nie powinien być używany do wnioskowania, a odpowiednie wartości p i przedziały ufności nie powinny być używane. Jednak prognozy wag EQ-5D opierają się wyłącznie na oszacowanych współczynnikach, które nie powinny podlegać temu samemu odchyleniu, a tym samym dawać dokładne prognozy średnich wag EQ-5D.

Szacunki z regresji OLS przedstawiono w Tab. 12. Model OLS użyty do wygenerowania przewidywanych wag EQ-5D. Oszacowane współczynniki z modelu OLS pokazują, że wzrost

objętości MBL o jeden ml daje w przybliżeniu spadek wartości EQ-5D o 0,0006. Z drugiej strony roczny wzrost wieku wyjściowego odpowiada około 0,003 wzrostowi wartości EQ-5D.

Ten związek może w wartości nominalnej być sprzeczny z intuicją; oczekiwany związek byłby taki, że wzrost wieku dałby niższą użyteczność. Jednak wzrost w ciągu roku jest bardzo mały i prawdopodobnie nieznaczący, i może być częściowo związany z faktem, że algorytm opiera się na danych z badań, w których zmienność wieku jest niewielka, a wyniki mogą opierać się na wartościach odstających. Ponieważ przewidywanie QoL jest celem algorytmu, kierunek współczynników niekoniecznie jest interesujący, ponieważ algorytm daje najlepszą prognozę na podstawie dostępnych danych.

Tab. 12. Model OLS użyty do wygenerowania przewidywanych wag EQ-5D

Współczynnik	Oszacowane punkty	SE
Punkt przecięcia (α)	0,70350	0,04196
Objętość MBL w mL (β_1)	-0,00059	0,00003504
Wiek na początku badania w latach (β_2)	0,00296	0,000983

2.4.6.1 Wyjściowa objętość MBL

Efekt leczenia Ryeqo[®] w modelu jest mierzony za pomocą zgłoszonej objętości MBL jako głównego czynnika powodującego różnice w przewidywanych EQ-5D między Ryeqo[®] a produktem porównawczym. Objętość MBL dla Ryeqo[®] i SoC (tj. grupa placebo w badaniach LIBERTY 1 i LIBERTY 2) pochodzi z CSR i przedstawiono w Tab. 13.

Wyjściowa objętość MBL ustawiono na jednakowy dla wszystkich komparatorów. W celu wykorzystania wartości MBL z badania w wartości nominalnej po rozpoczęciu leczenia w ramieniu Ryeqo[®] i placebo, obliczono średnią ważoną początkowej objętości MBL dla Ryeqo[®] i placebo na podstawie liczb zgłoszonych w CSR. Pierwotnie pacjenci w połączonej grupie Ryeqo[®] mieli wyższą objętość MBL niż w połączonej grupie placebo na początku badania (odpowiednio 243 ml vs 215 ml). Zatem spadek MBL do 4. tygodnia jest niedoszacowany dla Ryeqo[®] i przeszacowany dla placebo, które działa na korzyść grupy placebo. Jest to jednak obecne tylko w pierwszym cyklu modelu i przy horyzoncie czasowym obejmującym kilka lat ma niewielki lub żaden wpływ na wynik analizy.

Tab. 13. Oszacowania MBL w ml dla Ryeqo[®] i SoC

Punkt czasowy	MBL (mL)	
	Ryeqo [®]	SoC (Placebo)
Wyjściowy poziom	229,06	229,06
Tydzień 4.	115,76	180,76
Tydzień 8.	51,29	187,78
Tydzień 12.	37,76	184,23
Tydzień 16.	39,78	164,15
Tydzień 20.	39,17	170,99
Tydzień 24.	42,17	159,90
Tydzień 28.	38,90	

Punkt czasowy	MBL (mL)	
	Ryeqo®	SoC (Placebo)
Tydzień 32.	29,50	159,90 [Ekstrapolacja na podstawie ostatniej wartości]
Tydzień 36.	27,70	
Tydzień 40.	26,80	
Tydzień 44.	22,60	
Tydzień 48.	24,80	
Tydzień 52.	25,60	
Tydzień 53+	25,60 [Ekstrapolacja na podstawie ostatniej wartości]	

Uwaga: Długość cyklu modelowego wynosi 4 tygodnie, ponieważ takie punkty czasowe są bezpośrednio związane z cyklami modelowymi, tj. tydzień 1-4 jest cyklem 1. w modelu.

2.4.6.2 Wyjściowy algorytm QoL

Oszacowane współczynniki OLS i średnia objętość MBL są ostatecznie łączone w celu wygenerowania przewidywanych wag EQ-5D, przy założeniu średniego wieku wyjściowego równego 42 lata, dla każdej odpowiedniej grupy leczenia w modelu przedstawionym w Tab. 14.

Tab. 14. Przewidywane EQ-5D dla Ryeqo® i SoC

	Przewidywana wartość EQ-5D	
	Ryeqo®	SoC (Placebo)
Wyjściowy poziom	0,688	0,688
Tydzień 4.	0,755	0,717
Tydzień 8.	0,794	0,713
Tydzień 12.	0,802	0,715
Tydzień 16.	0,800	0,727
Tydzień 20.	0,801	0,723
Tydzień 24.	0,799	0,729
Tydzień 28.	0,801	0,729 [Ekstrapolacja oparta na przeniesieniu wartości z 24. tygodnia]
Tydzień 32.	0,806	
Tydzień 36.	0,807	
Tydzień 40.	0,808	
Tydzień 44.	0,811	
Tydzień 48.	0,809	
Tydzień 52.	0,809	
Tydzień 53+	0,809	

Uwaga: Przewidywane wagi EQ-5D zostały wyprowadzone przy założeniu kohorty ze średnim wiekiem wyjściowym równym 42 lata. Wartości w ramieniu SoC (placebo) są ekstrapolowane przy użyciu ostatniej wartości przeniesionej (LOCF) z tygodnia 24.

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

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

2.5.2 Koszt leczenia towarzyszącego

W ramach leczenia towarzyszącego przyjęto, że pacjenci przyjmują niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) w leczeniu bólu oraz suplementy żelaza z powodu dużej utraty krwi.

2.5.2.1 Suplementacja żelaza

W ramach suplementacji żelaza na podstawie danych zawartych w stanowiskach Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, w modelu przyjęto, że pacjenci przyjmują doustny preparat żelaza (Tardyferon w dawce dziennej na poziomie 80 mg) [Dębski 2012, Drews 2013]. Dawkowanie przyjęte w modelu pokrywa się z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego uwzględnionego preparatu [ChPL Tardyferon].

Koszt uwzględnionego preparatu przyjęto na podstawie danych zawartych na portalu Medycyna Praktyczna. Ze względu na brak refundacji, całkowity koszt preparatu uwzględniony jest dla perspektywy wspólnej analizy, zaś w ramach perspektywy NFZ uwzględniono brak kosztów.

Odsetek pacjentów objętych suplementacją żelaza obliczono na podstawie danych z badań LIBERTY I oraz LIBERTY II w zakresie pacjentów z anemią na początku badania (średni odsetek otrzymany w ramach obliczeń wyniósł 24%).

W analizie założono, że zgodnie z wynikami analizy klinicznej, stosowanie Ryeqo wpływa na redukcję w zakresie odsetka pacjentek ze zmianą hemoglobiny [Ryeqo vs placebo: OR = 9,34 (1,26; 69,37)]. Zużycie zasobów po stronie relugolixu skorygowano o współczynnik zużycia suplementacji żelaza dla Ryeqo względem SoC opracowany na podstawie wyników analizy klinicznej [AEK Ryeqo]. Wykorzystany w analizie współczynnik redukcji zużycia suplementów żelaza obliczono na poziomie 0,11 (jako odwrotność wyniku wyrażonego w OR).

Podsumowanie kosztów suplementacji żelaza przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 17).

2.5.3 Koszt monitorowania leczenia

Zarówno leczenie Ryeqo jak i SoC obejmuje leki podawane doustnie, w związku z czym przyjmowanie leczenia nie generuje żadnych kosztów podania. Koszty innych zasobów opieki zdrowotnej wykorzystywanych w modelu obejmują jedynie koszty monitorowania leczenia. Koszty monitorowania leczenia obejmują konsultacje i wizyty u ginekologa oraz badanie ultrasonograficzne i densytometrię (jedynie w przypadku ramienia Ryeqo).

W ramach wizyty ginekologicznej uwzględniono koszt świadczenia W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu). W analizie przyjęto, że badanie USG oraz densytometria, wykonywane będzie w trakcie wizyty u ginekologa i jego koszt uwzględniono w ramach kosztu wizyty u specjalisty (zgodnie z załącznikiem nr 2 do zarządzenia Nr 12/2023 Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2023 zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, powyżej wymienione badanie znajdują się na liście W1 i łącznie z kosztem wizyty u specjalisty rozliczane są w ramach grupy W12, tj. świadczenie specjalistyczne 2-go typu, w przypadku której m.in. konieczne jest wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1). Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,54zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie położnictwa i ginekologii w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r..

Odsetek pacjentek wymagających wizyt ginekologicznych (bez badania USG) i badań USG wykonywanych w ramach wizyty ginekologicznych oraz ich częstość przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w analizie ekonomicznej dla octanu uliprystalu (Esmya®) ocenianego w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy opublikowanej na stronie AOTMiT [AOTMiT Esmya].

Odsetek pacjentek wymagających densytometrii oraz jej częstość przyjęto zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Ryeqo.

Podsumowanie kosztów i zużycia zasobów opieki zdrowotnej uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli (patrz Tab. 21).

[REDACTED]

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

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

2.5.4 Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W analizie uwzględniono koszty zużycia opieki zdrowotnej dla najczęściej występujących ($\geq 5\%$ pacjentów) zdarzeń niepożądanych.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2020.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w zakładce *Dane kosztowe Polska*, w załączonym modelu analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli (patrz Tab. 21) podsumowano koszty leczenia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Każdemu ze zdarzeń niepożądanych leczonych w ramach hospitalizacji przypisano odpowiednią grupę JGP, na podstawie której określono liczbę hospitalizacji oraz czas hospitalizacji (mediana dni) w przypadku leczenia poszczególnych AE (ang. adverse event). Koszty dla poszczególnych grup JGP pochodzą z załącznika nr 1a z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ oraz załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 21/2023/DSOZ. W przypadku uwzględnienia kilku grup JGP, oszacowano ważony koszt leczenia w danych grupach JGP.

Dodatkowo koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, których wartość pochodzi z Zarządzenia Prezesa NFZ nr 1/2022/DSOZ zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 lipca 2022 r. w sprawie rekomendacji nr 65/2022 z dnia 13 lipca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,59 zł/pkt (współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych).

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

[REDACTED]

2.5.5 Koszt związany z operacjami

W analizie uwzględniono zabiegi chirurgiczne zawarte w modelu otrzymanym przez Wnioskodawcę.

Koszty operacji zostały wyznaczone w oparciu o informacje raportowane w systemie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2020.

Szczegółowe informacje z zakresu szacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w zakładce Dane kosztowe Polska, w załączonym modelu analizy ekonomicznej.

W poniższej tabeli (patrz Tab. 23) zebrano uśrednione koszty operacji uwzględnionych w ramach odpowiednich grup JGP.

[REDACTED]

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

W modelu uwzględnione zostały również powikłania po operacjach, dla których koszty przypisano także na podstawie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2020 - patrz [REDACTED].

[REDACTED]

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

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

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów analizy przedstawiono w Aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia i wartości parametrów.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- oczekiwanie na operację;
- prawdopodobieństwo przejścia z Ryeqo do SoC;
- prawdopodobieństwo przejścia z Ryeqo do leczenia chirurgicznego;
- prawdopodobieństwo przejścia z SoC do leczenia chirurgicznego;
- prawdopodobieństwo reoperacji;
- parametry funkcji użyteczności dla MBL;
- utrata użyteczności związana z operacją;
- czas utraty użyteczności związanej z operacją;
- uwzględnienie utraty użyteczności dla AE;
- uwzględnienie kosztów AE;

- uwzględnienie kosztów leków dodatkowych;
- uwzględnienie kosztów monitorowania;
- koszty leczenia operacyjnego;
- wiek wejściowy (szacowany na podstawie rozpowszechnienia mięśniaków w populacji ogólnej - patrz arkusz „Populacja”);
- wiek menopauzy.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 25 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 25. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	AOTMiT 2016
B	Horyzont analizy	Dożywni horyzont czasowy (35 lat)	2 lat	Horyzont odpowiadający obserwacji w badaniu klinicznym
C	Czas oczekiwania na operację	2 miesiące	Brak	Założenie (eliminacja parametru)
D1	Prawdopodobieństwo przejścia z Ryego do SoC +10%	1-6 miesiąc 0,13% 7-12 miesiąc 1,05% 13-24 miesiąc 0,70% Following 0,70%	1-6 miesiąc 0,14% 7-12 miesiąc 1,16% 13-24 miesiąc 0,77% Following 0,77%	Założenie
D2	Prawdopodobieństwo przejścia z Ryego do SoC -10%	1-6 miesiąc 0,13% 7-12 miesiąc 1,05% 13-24 miesiąc 0,70% Following 0,70%	1-6 miesiąc 0,12% 7-12 miesiąc 0,95% 13-24 miesiąc 0,63% Following 0,63%	Założenie
E1	Prawdopodobieństwo przejścia z Ryego do leczenia chirurg. +10%	1-6 miesiąc 0,53% 7-12 miesiąc 0,31% 13-24 miesiąc 0,13% Following 0,13%	1-6 miesiąc 0,58% 7-12 miesiąc 0,34% 13-24 miesiąc 0,14% Following 0,14%	Założenie
E2	Prawdopodobieństwo przejścia z Ryego do leczenia chirurgicznego -10%	1-6 miesiąc 0,53% 7-12 miesiąc 0,31% 13-24 miesiąc 0,13% Following 0,13%	1-6 miesiąc 0,48% 7-12 miesiąc 0,28% 13-24 miesiąc 0,12% Following 0,12%	Założenie
E3	Prawdopodobieństwo przejścia z SoC do leczenia chirurgicznego +10%	0,50%	0,55%	Założenie

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
E4	Prawdopodobieństwo przejścia z SoC do leczenia chirurgicznego -10%	0,50%	0,45%	Założenie
F1	Prawdopodobieństwo reoperacji +10%	1,21%	1,33%	Założenie
F2	Prawdopodobieństwo reoperacji -10%	1,21%	1,1%	Założenie
G1	Parametry funkcji użyteczności dla MBL +SE	0,70350	0,74546	Założenie
G2	Parametry funkcji użyteczności dla MBL -SE	0,70350	0,66154	Założenie
H1	Utrata użyteczności związana z operacją +10%	Histerektomia brzuszna: 0,005 Histerektomia laparoskopowa: 0,004 Histerektomia pochwowa: 0,003 UAE: 0,003 Miomektomia brzuszna: 0,005 Miomektomia laparoskopowa: 0,004 Miomektomia pochwowa: 0,003 MRgFUS: 0,003	Histerektomia brzuszna: 0,0055 Histerektomia laparoskopowa: 0,0044 Histerektomia pochwowa: 0,0033 UAE: 0,0033 Miomektomia brzuszna: 0,0055 Miomektomia laparoskopowa: 0,0044 Miomektomia pochwowa: 0,0033 MRgFUS: 0,0033	Założenie
H2	Utrata użyteczności związana z operacją -10%	Histerektomia brzuszna: 0,005 Histerektomia laparoskopowa: 0,004 Histerektomia pochwowa: 0,003 UAE: 0,003 Miomektomia brzuszna: 0,005 Miomektomia laparoskopowa: 0,004 Miomektomia pochwowa: 0,003 MRgFUS: 0,003	Histerektomia brzuszna: 0,0045 Histerektomia laparoskopowa: 0,0036 Histerektomia pochwowa: 0,0027 UAE: 0,0027 Miomektomia brzuszna: 0,0045 Miomektomia laparoskopowa: 0,0036 Miomektomia pochwowa: 0,0027 MRgFUS: 0,0027	Założenie
I	Czas utraty użyteczności związanej z operacją 1 cykl	12 miesięcy	1 miesiąc	Założenie oparte na badaniu Kassymova 2021
J	Uwzględnienie utraty użyteczności dla AE	Gorączka: 0,005 Bóle głowy: 0,012 Ból stawów: 0,003 Kaszel: 0,004 Mdłości: 0,004 Infekcja górnych dróg oddechowych: 0,008 Anemia: 0,009 Zmęczenie: 0,004	Brak	Założenie
K1	Uwzględnienie kosztów AE	Gorączka: 4 066 PLN Bóle głowy: 1 712 PLN Nadciśnienie: 4 624,25 PLN	Brak	Założenie

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
		Ból stawów: 2 750,21 PLN Kaszel: 1 299 PLN Mdłości: 2 628,27 PLN Infekcja górnych dróg oddechowych: 1 299 PLN Anemia: 4 390,23 PLN Zmęczenie: 3 554,00 PLN		
K2	Uwzględnienie kosztów leków dodatkowych	Perspektywa wspólna: NSAID: 4,33 PLN Suplementowanie żelaza: 0,63 PLN Perspektywa NFZ: NSAID: 1,58 PLN Suplementowanie żelaza: 0,00 PLN	Brak	Założenie
K3	Uwzględnienie kosztów monitorowania	Wizyty ginekologiczne: 67,76 PLN USG: 115,50 PLN Densytometria: 115,50 PLN	Brak	Założenie
K4	Koszty leczenia operacyjnego +10%	Histerektomia brzuszna: 3 871,82 PLN Histerektomia laparoskopowa: 3 871,82 PLN Histerektomia pochwowa: 3 871,82 PLN UAE: 10 193,03 PLN Miomektomia brzuszna: 2 513,81 PLN Miomektomia laparoskopowa: 2 513,81 PLN Miomektomia pochwowa: 2 513,81 PLN	Histerektomia brzuszna: 4 259 PLN Histerektomia laparoskopowa: 4 259 PLN Histerektomia pochwowa: 4 259 PLN UAE: 11 212,33 PLN Miomektomia brzuszna: 2 765,19 PLN Miomektomia laparoskopowa: 2 765,19 PLN Miomektomia pochwowa: 2 765,19 PLN	Założenie
K5	Koszty leczenia operacyjnego -10%	Histerektomia brzuszna: 3 871,82 PLN Histerektomia laparoskopowa: 3 871,82 PLN Histerektomia pochwowa: 3 871,82 PLN UAE: 10 193,03 PLN Miomektomia brzuszna: 2 513,81 PLN Miomektomia laparoskopowa: 2 513,81 PLN	Histerektomia brzuszna: 3 484,64 PLN Histerektomia laparoskopowa: 3 484,64 PLN Histerektomia pochwowa: 3 484,64 PLN UAE: 9 173,73 PLN Miomektomia brzuszna: 2 262,43 PLN Miomektomia laparoskopowa: 2 262,43 PLN Miomektomia pochwowa: 2 262,43 PLN	Założenie

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których oceniano Ryeqo stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, nie zidentyfikowano analizy ekonomicznej, w której oceniano Ryeqo stosowany w docelowej populacji pacjentów.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy można wymienić:

- Brak bezpośrednich danych dotyczących wpływu MBL na użyteczność stanu zdrowia. Ten podstawowy dla modelu parametr oszacowany był przy użyciu algorytmu opartego na objawach, który przelicza objętość MBL (ml) na wagi użyteczności EQ-5D. Ograniczenie to było testowane w jednoczynnikowej i probabilistycznej analizie wrażliwości.
- Brak danych do sparametryzowania niektórych zmiennych modelu (np. dekrementu użyteczności związanego z usunięciem macicy lub długoterminowych powikłań histerektomii). W modelu odstąpiono od modelowania tych parametrów, co jest podejściem konserwatywnym, ponieważ częstość operacji jest niższa w grupie leczonych Ryeqo (przyjęcie dekrementu użyteczności związanego z usunięciem macicy lub długoterminowych powikłań histerektomii powoduje niższy uzysk QALY oraz wyższe koszty terapii po stronie SoC).
- Brak możliwości walidacji zewnętrznej i walidacji konwergencji modelu co wynika z braku opublikowanych badań obserwacyjnych dla dłuższego niż 2 lata horyzontu obserwacji oraz braku opublikowanych analiz ekonomicznych dla Ryeqo.
- Niepewność dotyczącą parametryzowania kosztów związanych z działaniami niepożądanymi. W modelu nie doprecyzowano stopnia nasilenia działań niepożądanych. W analizie podstawowej przyjęto, że raportowane działania niepożądane mają charakter ciężki i wymagają hospitalizacji. Prowadzi to do potencjalnego przeszacowania kosztów leczenia działań niepożądanych. Z tego powodu, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym koszty działań niepożądanych są wyzerowane.
- Cykl przyjęty w analizie na poziomie 28 dni, który traktowany jest jednoznacznie z miesiącem aktywnego leczenia. W modelu uwzględniono, że rok analizy obejmuje 12 cykli (co odpowiadałoby miesięcznej długości cyklu), zaś długość cyklu określona jest jako 4 tygodnie (28 dni).
- Brak możliwości przeprowadzenia precyzyjnej analizy progowej. Wnioskowana jest refundacja w ramach nowej grupy limitowej, w której podstawą limitu będzie wnioskowany preparat Ryeqo®, w celu obliczenia cen progowych podjęto zatem próbę oparcia obliczeń o makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej. Jednakże, ze względu na fakt, że makro bazujące na poleceniu szukaj wyniku nie dostarcza w tym przypadku możliwości precyzyjnego wskazania szukanego wyniku, analizę progową oparto o obliczenia oparte na relacji wartości progowej, inkrementu QALY, inkrementu kosztów oraz kosztu relugolixu.

[Redacted text block]

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Ryeqo[®] finansowaniem w ramach listy leków refundowanych, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu od umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym.

W niniejszej analizie ekonomicznej porównano koszty i efekty terapii z wykorzystaniem preparatu Ryeqo[®] z kosztami i efektami standardowego postępowania leczniczego (SoC). Komparator jest zgodny z rozważaniami zawartymi w APD i odpowiada komparatorom z głównych publikacji opisujących skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii (badania LIBERTY I i II).

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości preparatu Ryeqo[®] nad SoC w populacji dorosłych kobiet z umiarkowanymi do ciężkich objawów związanych z mięśniakami macicy), przeprowadzono analizę kosztów - użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR). Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta). W analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont obserwacji (horyzont obserwacji testowano w analizie wrażliwości). Zastosowano model kohortowy Markowa, symulujący hipotetyczną kohortę 1000 pacjentek. Wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, prawdopodobieństw zgonu oraz użyteczności dla polskiej populacji kobiet. [NFZ; GUS 2021; Golicki 2019] Niepewność parametrów testowano wykorzystując jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości (DSA) i probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Model wykorzystuje dane z badań klinicznych (LIBERTY I i II) w połączeniu z danymi z recenzowanych publikacji i innych publicznie dostępnych danych. Głównym źródłem wartości użyteczności były dane zaimplementowane przez autorów modelu lub zidentyfikowane w toku przeglądu systematycznego. Koszty leków, procedur związanych z zabiegami chirurgicznymi i leczeniem zdarzeń niepożądanych szacowano w oparciu o dane NFZ. Koszty preparatu Ryeqo[®] wyznaczono w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Utrata krwi z powodu mięśniaków macicy

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z mięśniakami macicy (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wpływ MBL na wartości użyteczności;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 34.

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dt. wpływu utraty krwi z powodu mięśniaków macicy na dekrement użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Leiomyoma[MeSH Terms]	22 598
#2	Leiomyoma[Text Word]	24 239
#3	Uterine fibroid*[Text Word]	4 418
#4	Uterine leiomyoma*[Text Word]	4 633
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	27 399
#6	MBL[Text Word]	5 512
#7	Blood loss[Text Word]	70 455
#8	Euroqol[Text Word]	7 756
#9	EQ-5D[Text Word]	11 628
#10	#6 OR #7	75 813
#11	#8 OR #9	15 048
#12	#5 AND #10 AND #11	2

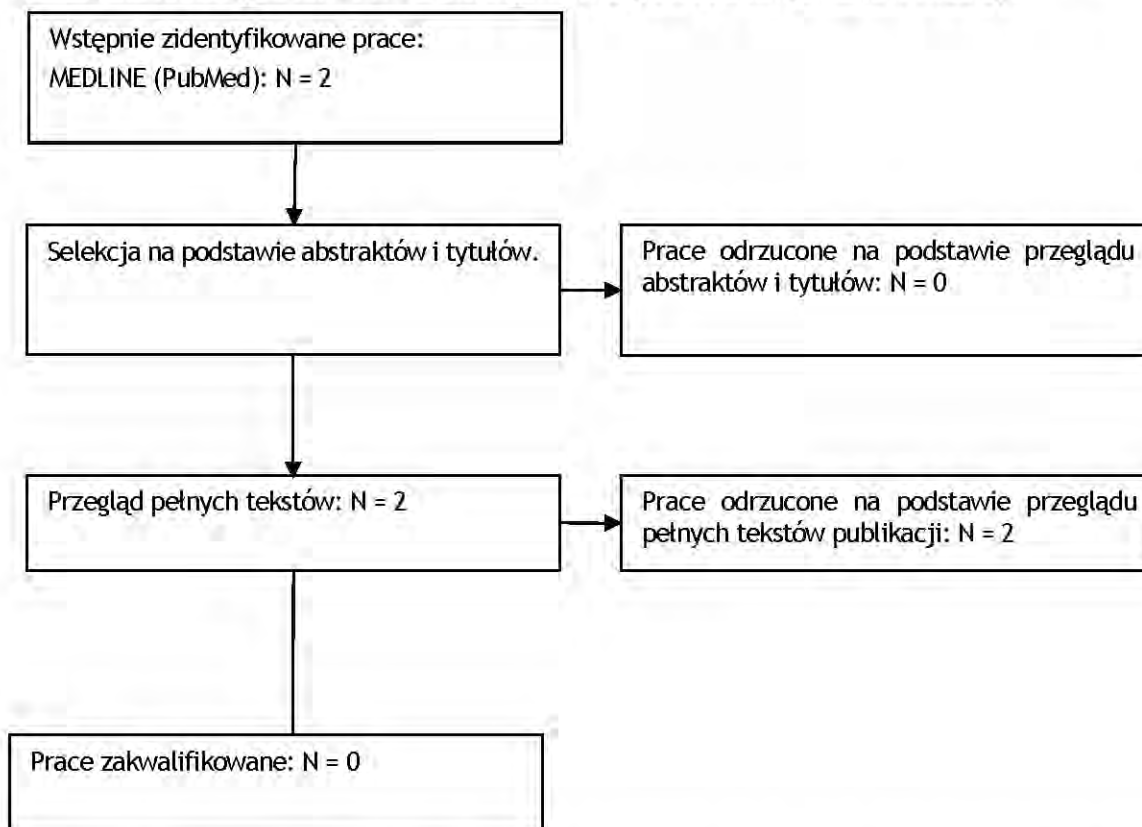
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 2 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem

zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy nie włączono żadnego badania.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 10.

Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dt. utraty krwi z powodu mięśniaków macicy.



W Tab. 35 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności dt. utraty krwi z powodu mięśniaków macicy.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Shifrin 2021	Shifrin G, Engelhardt M, Gee P, Pschadka G. Transcervical fibroid ablation with the Sonata™ system for treatment of submucous and large uterine fibroids. <i>Int J Gynaecol Obstet.</i> 2021 Oct;155(1):79-85.	Brak szukanych wartości użyteczności.
Rattray 2018	Rattray DD, Weins L, Regush LC, Bowen JM, O'Reilly D, Thiel JA. Clinical outcomes and health care utilization pre- and post-laparoscopic radiofrequency ablation of symptomatic fibroids and laparoscopic myomectomy: a randomized trial of uterine-sparing techniques (TRUST) in Canada. <i>Clinicoecon Outcomes Res.</i> 2018 Apr 5;10:201-212.	Brak szukanych wartości użyteczności.

Dekrement użyteczności związany z histerektomią

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z mięśniakami macicy (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z operacyjnym leczeniem mięśniaków macicy;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z histerektomią (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

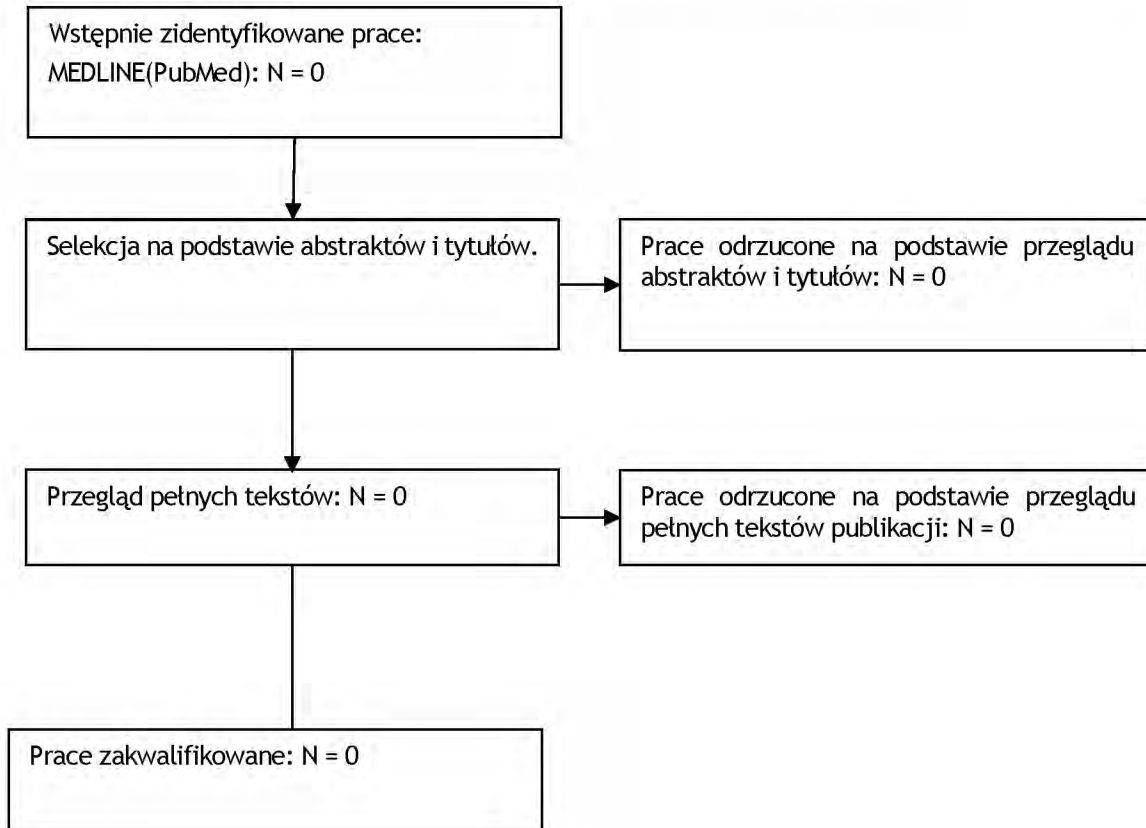
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hysterectomy[Text Word]	52 334
#2	Euroqol[Text Word]	7 756
#3	EQ-5D[Text Word]	11 628
#4	disutilities[Text Word]	157
#5	disutility[Text Word]	492
#6	#2 OR #3	15 048
#7	#4 OR #5	606
#8	#1 AND #6 AND #7	0

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych nie odnaleziono żadnego artykułu ani abstraktu, który mógłby być wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy nie włączono żadnego badania.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 11.

Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dt. dekrementu użyteczności związanego z histerektomią.



Dekrement użyteczności związany z objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z mięśniakami macicy (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 37.

Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z mięśniakami macicy (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

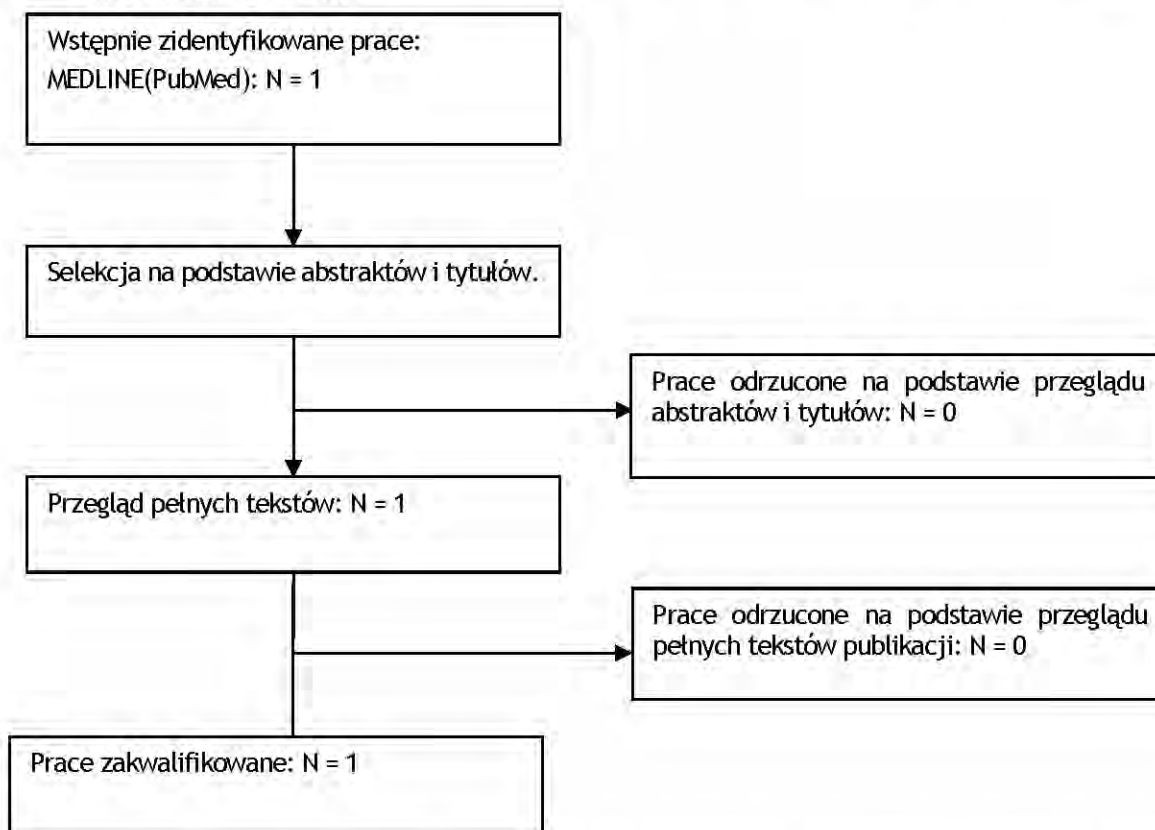
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Leiomyoma[MeSH Terms]	22 598
#2	Leiomyoma[Text Word]	24 239
#3	Uterine fibroid*[Text Word]	4 418
#4	Uterine leiomyoma*[Text Word]	4 633
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	27 399
#6	decrement[Text Word]	12 565
#7	utilities[Text Word]	9 001
#8	utility[Text Word]	248 739
#9	disutilities[Text Word]	157
#10	disutility[Text Word]	492
#11	#7 OR #8	254,568
#12	#6 AND #11	234
#13	#9 OR #10 OR #12	828
#14	#5 AND #13	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 1 artykuł został wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Po analizie pełnego tekstu zidentyfikowanej publikacji, zdecydowano o włączeniu jej do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 12.

Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy.



W Tab. 38 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 38. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy.

Kod badania	Publikacja
Hux 2015	Hux M, Ng C, Ortega GL, Ferrazzi S, Goeree R. Utility values for pre-menopausal women suffering from symptomatic uterine fibroids. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2015 Feb;15(1):181-9

Omówienie włączonych badań

W jedynym zidentyfikowanym badaniu raportowano m.in. dekrement użyteczności związany uderzeniami gorąca - objawem wykorzystywanym w modelu ekonomicznym. Wartości użyteczności szacowano w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L. Dekrement użyteczności dla uderzeń gorąca wynosił $0,06 \pm 0,13$

Tab. 39. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Hux 2015	Badanie kliniczne (fokusowe). Populacja: pacjentki z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy Liczebność populacji: 909 Kraj badania: Kanada	Uderzenie gorąca: -0,06

Dekrement użyteczności związany z bólem głowy

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z bólami głowy (niezależnie od przyczyny);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z bólem głowy;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 40.

Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Headaches[Text Word]	25 070
#2	headache[Text Word]	97 441
#3	#1 OR #2	109 084
#4	decrement[Text Word]	12 565
#5	utilities[Text Word]	9 001
#6	utility[Text Word]	248 739
#7	disutilities[Text Word]	157
#8	disutility[Text Word]	492
#9	#5 OR #6	254,568

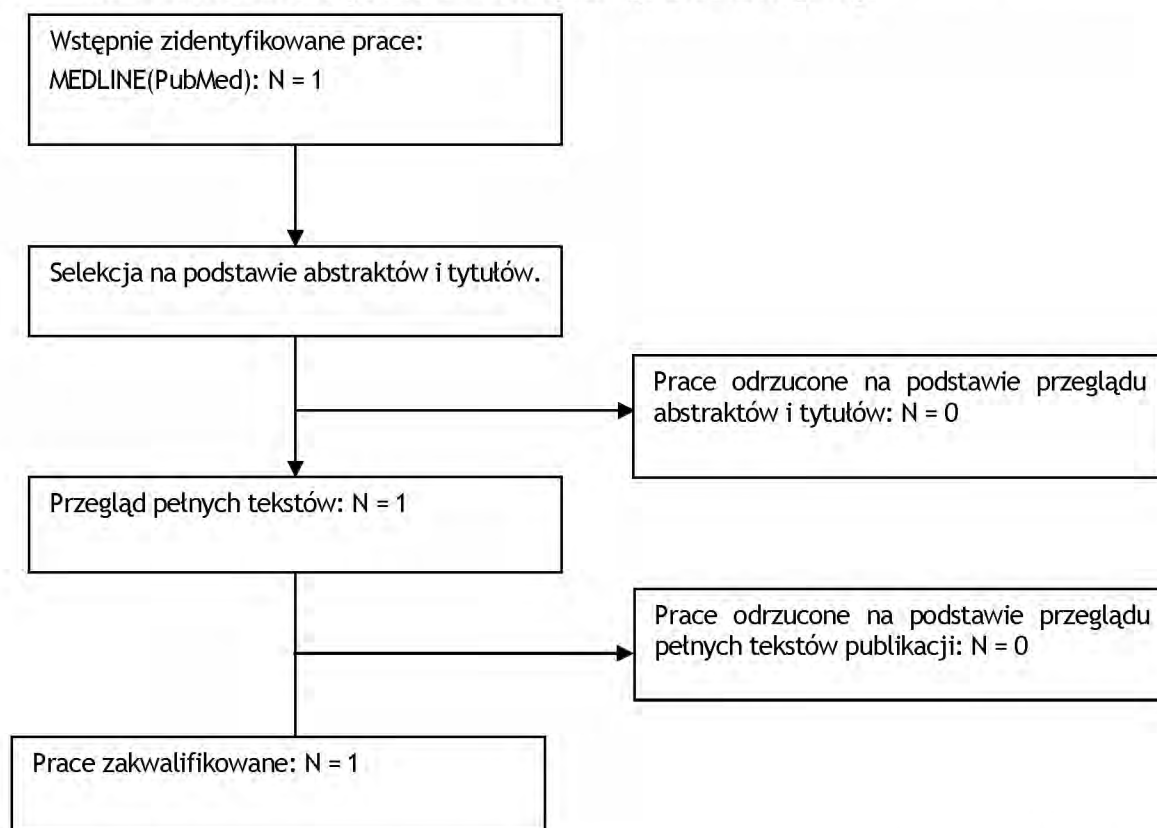
#10	#4 AND #9	234
#11	#7 OR #8 OR #10	828
#12	Euroqol[Text Word]	7 756
#13	EQ-5D[Text Word]	11 628
#14	#12 OR #13	15 048
#15	#3 AND #11 AND #14	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 1 artykuł został wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Po analizie pełnego tekstu zidentyfikowanej publikacji, zdecydowano o włączeniu jej do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 13.

Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy.



W Tab. 41 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 41. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy.

Kod badania	Publikacja
Xu 2011	Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. Qual Life Res. 2011 May;20(4):601-8.

Omówienie włączonych badań

Badanie dotyczyło pacjentów z migreną. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowano dekrement użyteczności związany z migrenowymi bólami głowy od lekkiego do silnego. W analizie wykorzystano wartość dekrementu związanego z lekkim bólem głowy (-0,140 (95% CI: -0.0848, -0.1940)).

Tab. 42. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Xu 2011	Badanie kliniczne. Populacja: pacjenci z ostrą migreną Liczebność populacji: 330 Kraj badania: USA	Ból głowy: -0,140

Dekrement użyteczności związany z NT

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z nadciśnieniem tętniczym (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, związany z nadciśnieniem tętniczym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 43.

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

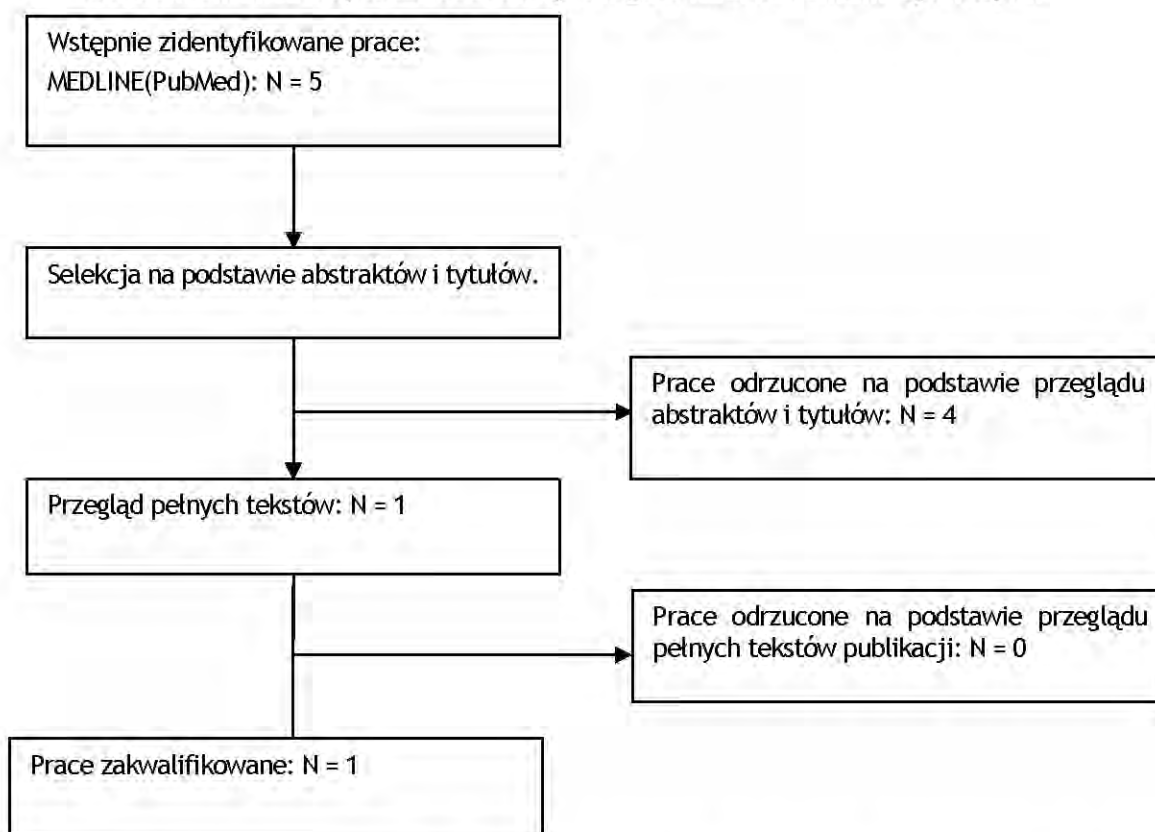
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	hypertension[Text Word]	550 416
#2	High Blood Pressure[Text Word]	17 410
#3	#1 OR #2	556 166
#4	decrement[Text Word]	12 565
#5	utilities[Text Word]	9 001
#6	utility[Text Word]	248 739
#7	disutilities[Text Word]	157
#8	disutility[Text Word]	492
#9	#5 OR #6	254,568
#10	#4 AND #9	234
#11	#7 OR #8 OR #10	828
#12	Euroqol[Text Word]	7 756
#13	EQ-5D[Text Word]	11 628
#14	#12 OR #13	15 048
#15	#3 AND #11 AND #14	5

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 5 artykułów został wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 1 pełen tekst został oceniony pod względem raportowanych danych. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 14.

Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym.



W Tab. 44 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 44. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym.

Kod badania	Publikacja
Tsiplova 2016	Tsiplova K, Pullenayegum E, Cooke T, Xie F. EQ-5D-derived health utilities and minimally important differences for chronic health conditions: 2011 Commonwealth Fund Survey of Sicker Adults in Canada. Qual Life Res. 2016 Dec;25(12):3009-3016. doi: 10.1007/s11136-016-1336-0. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307010.

Omówienie włączonych badań

Badanie dotyczyło dorosłych pacjentów z chorobami przewlekłymi. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowana zmiana użyteczności związany z nadciśnieniem tętniczym wyniosła 0,003 (-0,011, 0,018). Ponieważ raportowana w publikacji zmiana użyteczności dotyczyła pacjentów w stanie przewlekłym (model ekonomiczny wykorzystuje dekrementy użyteczności do ostrych działań niepożądanych) oraz ze względu na fakt, że wartość zmiany użyteczności nie była istotna statystycznie, w analizie nie wykorzystano wartości dekrementu związanego z NT.

Tab. 45. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Tsiplova 2016	Badanie przekrojowe Populacja:: pacjenci z chorobami przewlekłymi Liczebność populacji: 3765 Kraj badania: Kanada	NT: 0,00

Dekrement użyteczności związany z artralgią

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z artralgią lub mialgią (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z artralgią;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 46.

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	arthralgia[Text Word]	16 330
#2	myalgia[Text Word]	10 856
#3	#1 OR #2	25 387
#4	decrement[Text Word]	12 565
#5	utilities[Text Word]	9 001
#6	utility[Text Word]	248 739
#7	disutilities[Text Word]	157
#8	disutility[Text Word]	492
#9	#5 OR #6	254 568

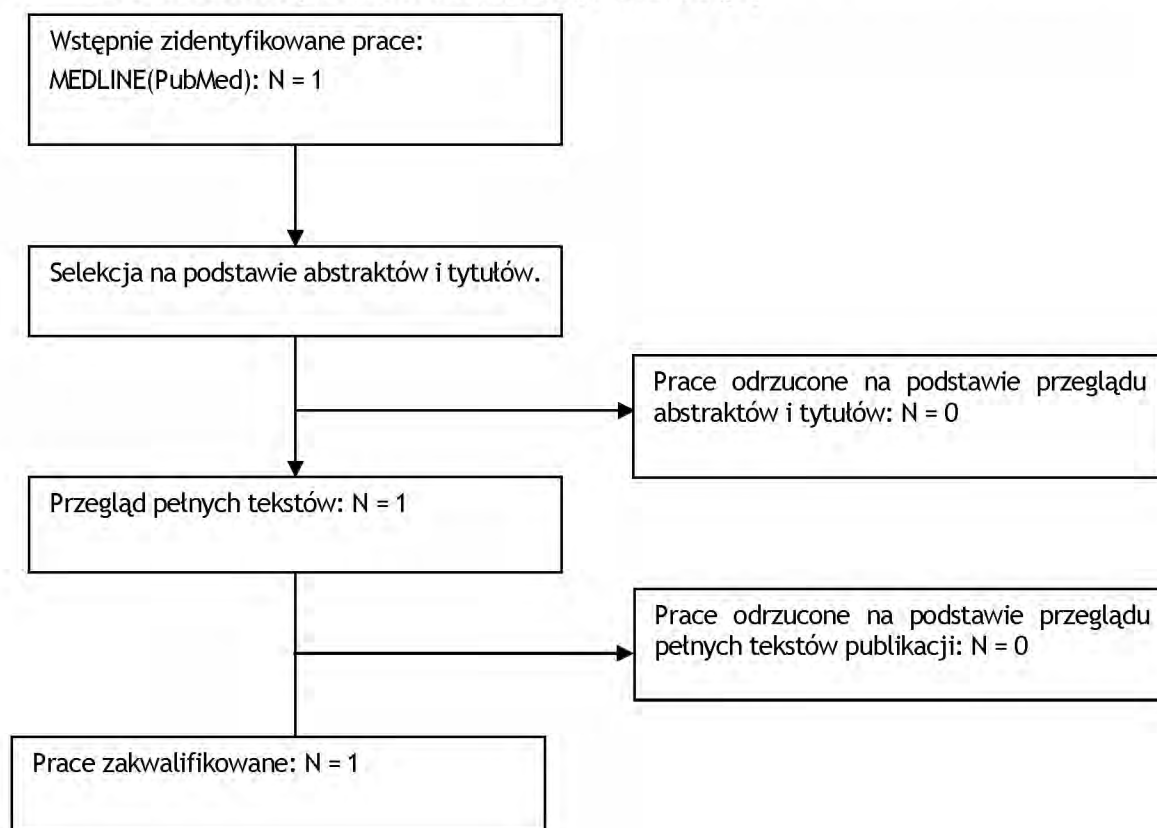
#10	#4 AND #9	234
#11	#7 OR #8 OR #10	828
#12	Euroqol[Text Word]	7 756
#13	EQ-5D[Text Word]	11 628
#14	#12 OR #13	15 048
#15	#3 AND #11 AND #14	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 1 artykułów został wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 1 pełen tekst został oceniony pod względem raportowanych danych. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 15.

Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią.



W Tab. 47 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 47. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią.

Kod badania	Publikacja
Hagiwara 2018	Hagiwara Y, Shiroyiwa T, Shimosuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2018 Feb;36(2):215-223. doi: 10.1007/s40273-017-0580-7. PMID: 29043567; PMCID: PMC5805818.

Omówienie włączonych badań

Badanie dotyczyło pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących 1-linię chemioterapii. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowana zmiana użyteczności związany z artralgią wyniosła -0,041 (-0,111, 0,029). Mimo że raportowana w publikacji zmiana użyteczności dotyczyła pacjentów w trakcie chemioterapii, w analizie wykorzystano wartość dekrementu związanego z artralgią, ponieważ specyficznie odpowiada za dekrement związany z działaniem niepożądanym terapii.

Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Hagiwara 2018	Badanie kliniczne Populacja: pacjentki z rakiem piersi w trakcie chemioterapii Liczebność populacji: 380 Kraj badania: Japonia	Artralgia: -0,041

Dekrement użyteczności związany z nudnościami

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z nudnościami (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności, związany z nudnościami;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 49

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

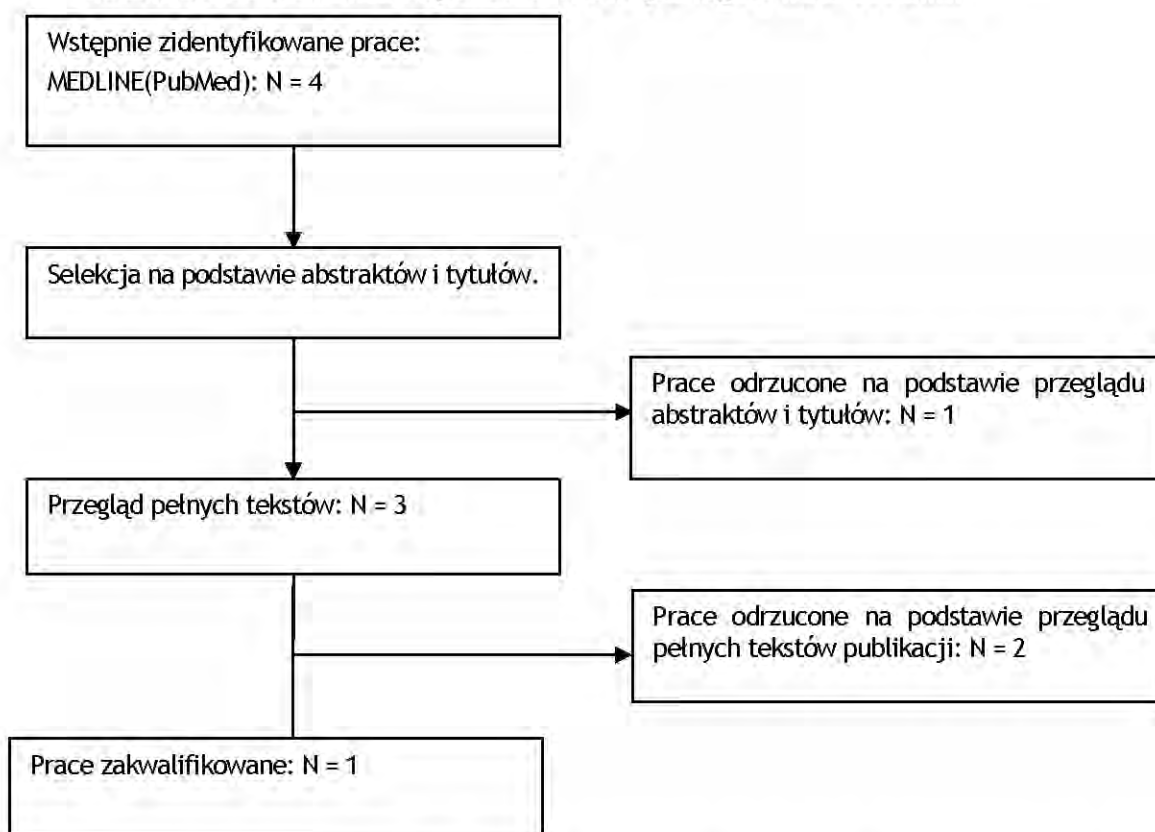
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Nausea[Text Word]	77 505
#2	decrement[Text Word]	12 565
#3	utilities[Text Word]	9 001
#4	utility[Text Word]	248 739
#5	disutilities[Text Word]	157
#6	disutility[Text Word]	492
#7	#3 OR #4	254 568
#8	#2 AND #7	234
#9	#5 OR #6 OR #8	828
#10	Euroqol[Text Word]	7 756
#11	EQ-5D[Text Word]	11 628
#12	#10 OR #11	15 048
#13	#1 AND #9 AND #12	4

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 4 artykuły zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 3 pełne teksty zostały oceniony pod względem raportowanych danych. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 16.

Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.



W Tab. 50 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Yuki 2022	Yuki T, Yuriko S, Hirohito N, Tatsunori M, Manabu A. Health state utility values for metastatic pancreatic cancer using a composite time trade-off based on the vignette-based approach in Japan. Health Econ Rev. 2022 Dec 24;12(1):63. doi: 10.1186/s13561-022-00413-8. PMID: 36564539; PMCID: PMC9789314.	Brak szukanych wartości użyteczności.

Oza 2018	Oza AM, Matulonis UA, Malander S, Hudgens S, Sehouli J, Del Campo JM, Berton-Rigaud D, Banerjee S, Scambia G, Berek JS, Lund B, Tinker AV, Hilpert F, Vázquez IP, D'Hondt V, Benigno B, Provencher D, Buscema J, Agarwal S, Mirza MR. Quality of life in patients with recurrent ovarian cancer treated with niraparib versus placebo (ENGOT-OV16/NOVA): results from a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2018 Aug;19(8):1117-1125. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30333-4. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30026000.	Brak szukanych wartości użyteczności.
----------	--	---------------------------------------

W Tab. 51 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 51. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.

Kod badania	Publikacja
Hagiwara 2018	Hagiwara Y, Shiroya T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2018 Feb;36(2):215-223. doi: 10.1007/s40273-017-0580-7. PMID: 29043567; PMCID: PMC5805818.

Omówienie włączonych badań

Badanie dotyczyło pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących 1-linię chemioterapii. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowana zmiana użyteczności związana z nudnościami wyniosła -0,051 (-0,150, 0,048). Mimo że raportowana w publikacji zmiana użyteczności dotyczyła pacjentów w trakcie chemioterapii, w analizie wykorzystano wartość dekrementu związanego z nudnościami, ponieważ specyficznie odpowiada za dekrement związany z działaniem niepożądanym terapii.

Tab. 52. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Hagiwara 2018	Badanie kliniczne Populacja: pacjentki z rakiem piersi w trakcie chemioterapii Liczebność populacji: 380 Kraj badania: Japonia	Nudności: -0,051

Dekrement użyteczności związany ze zmęczeniem

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów ze zmęczeniem (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany ze zmęczeniem;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 53.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Fatigue[Text Word]	132 393
#2	decrement[Text Word]	12 565
#3	utilities[Text Word]	9 001
#4	utility[Text Word]	248 739
#5	disutilities[Text Word]	157
#6	disutility[Text Word]	492
#7	#3 OR #4	254 568
#8	#2 AND #7	234
#9	#5 OR #6 OR #8	828
#10	Euroqol[Text Word]	7 756
#11	EQ-5D[Text Word]	11 628
#12	#10 OR #11	15 048
#13	#1 AND #9 AND #12	3

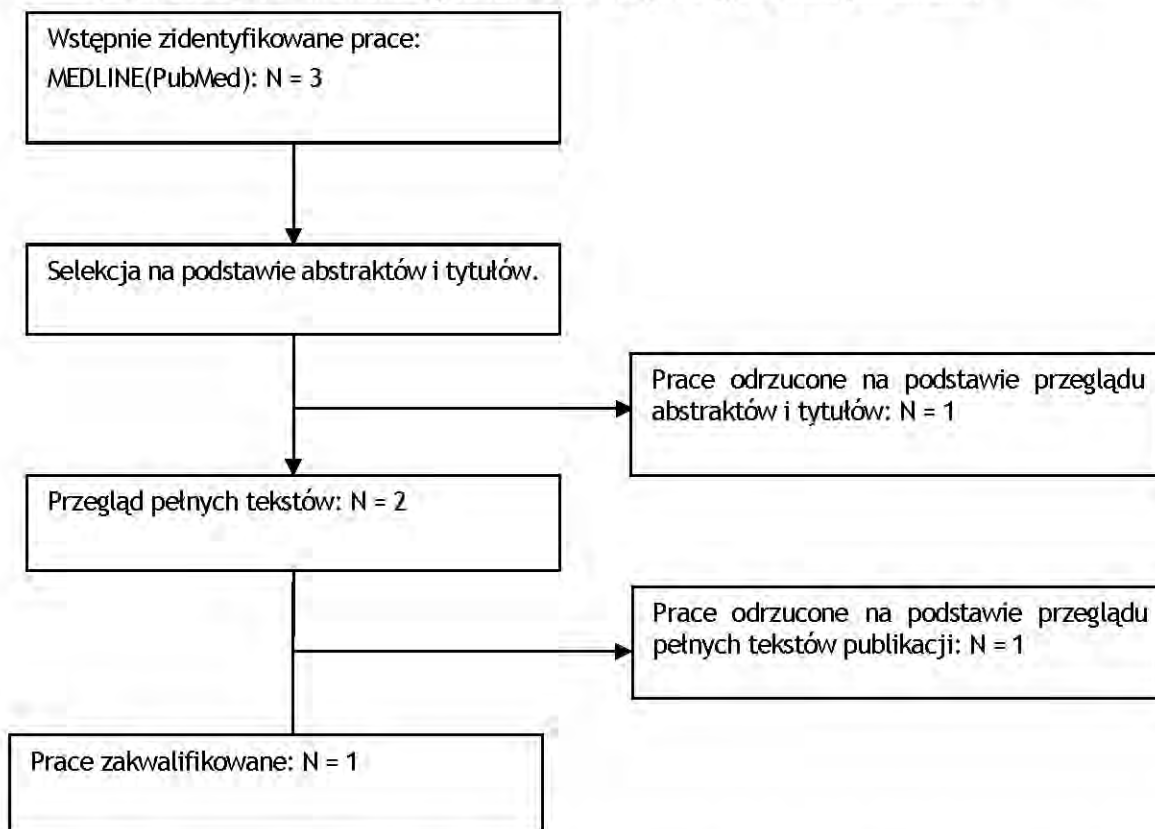
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (■■■■■■■■■■). W toku przeszukiwań baz danych 3 artykuły zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 2 pełne teksty zostały ocenione pod względem

raportowanych danych. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 17.

Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.



W Tab. 54 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 54. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Falk 2015	Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0132421. doi: 10.1371/journal.pone.0132421. PMID: 26147503; PMCID: PMC4492975.	Brak szukanych wartości użyteczności.

W Tab. 55 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 55. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.

Kod badania	Publikacja
Hagiwara 2018	Hagiwara Y, Shirowa T, Shimosuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2018 Feb;36(2):215-223. doi: 10.1007/s40273-017-0580-7. PMID: 29043567; PMCID: PMC5805818.

Omówienie włączonych badań

Badanie dotyczyło pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących 1-linię chemioterapii. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowana zmiana użyteczności związana ze zmęczeniem wyniosła -0,049 (-0,094, -0,004). Mimo że raportowana w publikacji zmiana użyteczności dotyczyła pacjentów w trakcie chemioterapii, w analizie wykorzystano wartość dekrementu związanego ze zmęczeniem, ponieważ specyficznie odpowiada za dekrement związany z działaniem niepożądanym terapii.

Tab. 56. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Hagiwara 2018	Badanie kliniczne Populacja: pacjentki z rakiem piersi w trakcie chemioterapii Liczebność populacji: 380 Kraj badania: Japonia	Zmęczenie: -0,049

Dekrement użyteczności związany z kaszlem

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z kaszlem (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z kaszlem;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 57.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

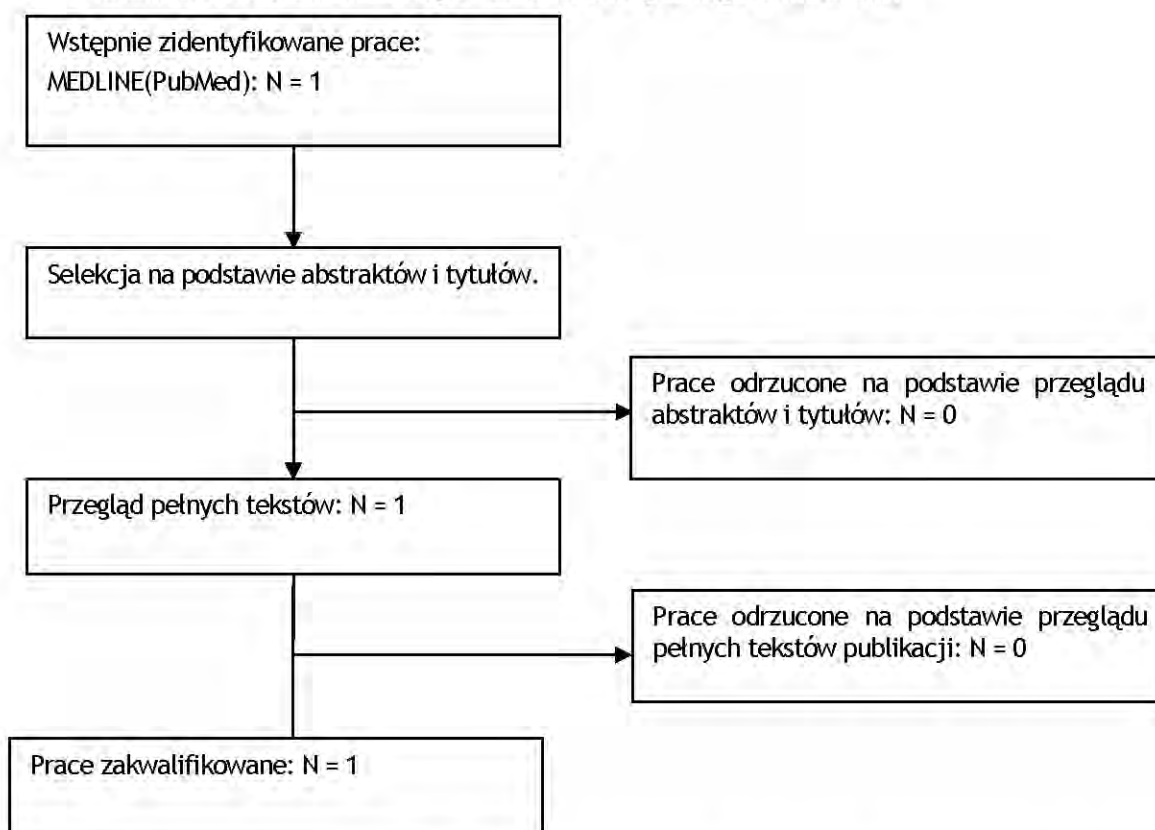
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Cough [Text Word]	66 201
#2	decrement[Text Word]	12 565
#3	utilities[Text Word]	9 001
#4	utility[Text Word]	248 739
#5	disutilities[Text Word]	157
#6	disutility[Text Word]	492
#7	#3 OR #4	254 568
#8	#2 AND #7	234
#9	#5 OR #6 OR #8	828
#10	Euroqol[Text Word]	7 756
#11	EQ-5D[Text Word]	11 628
#12	#10 OR #11	15 048
#13	#1 AND #9 AND #12	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 1 artykuły zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie pełen tekst został oceniony pod względem raportowanych danych. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 18.

Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem.



W Tab. 58 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 58. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem.

Kod badania	Publikacja
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2008 Dec;62(3):374-80. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.03.019. Epub 2008 May 8. PMID: 18467000.

Omówienie włączonych badań

Badanie objęło populację zdrowych osób. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowana zmiana użyteczności związany z kaszlem wyniosła -0,046.

Tab. 59. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Doyle 2008	Badanie ankietowe Populacja: ogólna populacja	Kaszlel: -0,046

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
	Liczebność populacji: 101 Kraj badania: Anglia i Walia	

Dekrement użyteczności związany z infekcją górnych dróg oddechowych

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z infekcją górnych dróg oddechowych (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z infekcją górnych dróg oddechowych;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 60.

Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Respiratory Tract Infections[Mesh]	579 085
#2	decrement[Text Word]	12 565
#3	utilities[Text Word]	9 001
#4	utility[Text Word]	248 739
#5	disutilities[Text Word]	157
#6	disutility[Text Word]	492
#7	#3 OR #4	254 568
#8	#2 AND #7	234
#9	#5 OR #6 OR #8	828
#10	Euroqol[Text Word]	7 756
#11	EQ-5D[Text Word]	11 628

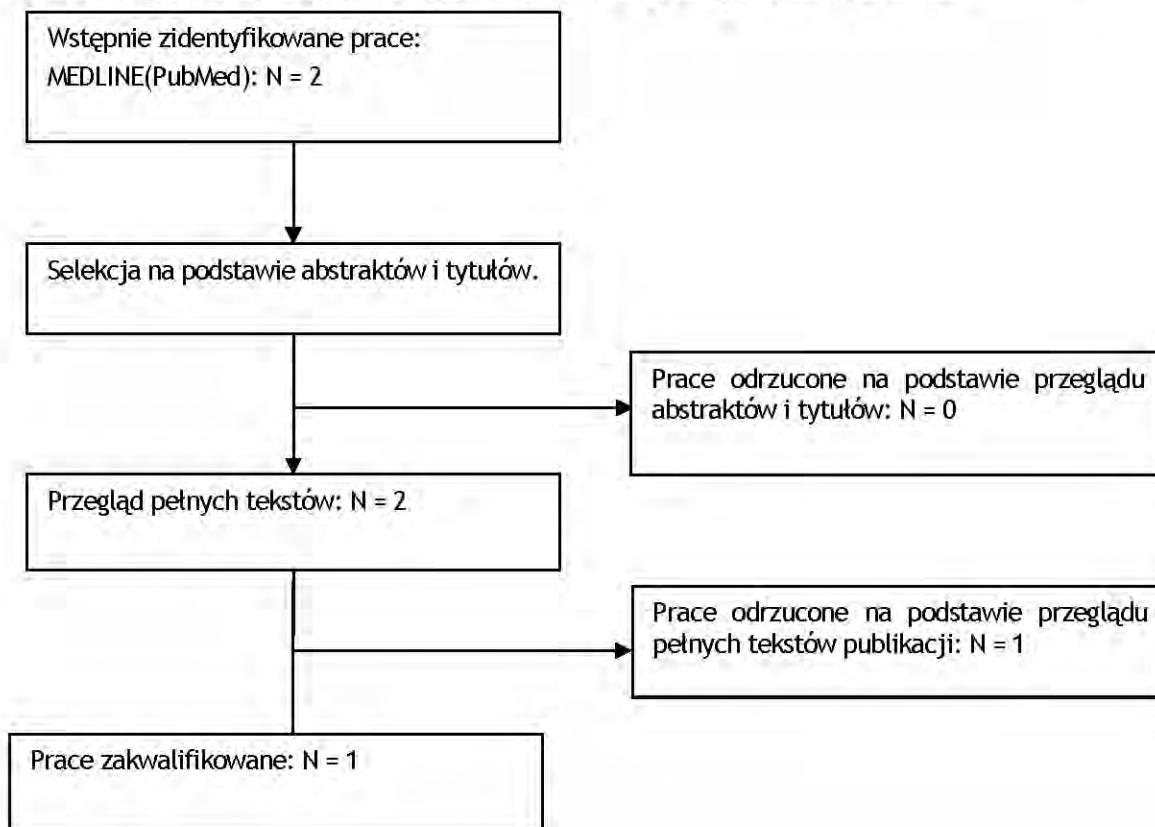
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#12	#10 OR #11	15 048
#13	#1 AND #9 AND #12	2

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 2 artykuły zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 2 pełne teksty zostały ocenione pod względem raportowanych danych. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 19.

Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.



W Tab. 61 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Kim 2018	Kim SH, Lee H, Kim Y. Health-related quality of life after pulmonary tuberculosis in South Korea: analysis from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey between 2010 and 2018. Health Qual Life Outcomes. 2021 Aug 9;19(1):195. doi: 10.1186/s12955-021-01833-6. PMID: 34372867; PMCID: PMC8350551.	Brak szukanych wartości użyteczności.

W Tab. 62 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 62. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych.

Kod badania	Publikacja
Hollmann 2013	Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. PLoS One. 2013;8(3):e60477. doi: 10.1371/journal.pone.0060477. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23555979; PMCID: PMC3610925.

Omówienie włączonych badań

Badanie dotyczyło pacjentów z gripą. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowana zmiana użyteczności związana z infekcją górnych dróg oddechowych w populacji ambulatoryjnej wyniosła -0,43. W modelu przyjęto, że dekrement związany infekcją górnych dróg oddechowych trwa 7 dni.

Tab. 63. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Hollmann 2013	Badanie przekrojowe Populacja: pacjenci z gripą Liczebność populacji: 995 Kraj badania: Hiszpania	infekcją górnych dróg oddechowych: -0,43

Dekrement użyteczności związany z anemią

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań

wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z anemią (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z anemią;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 64.

Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.

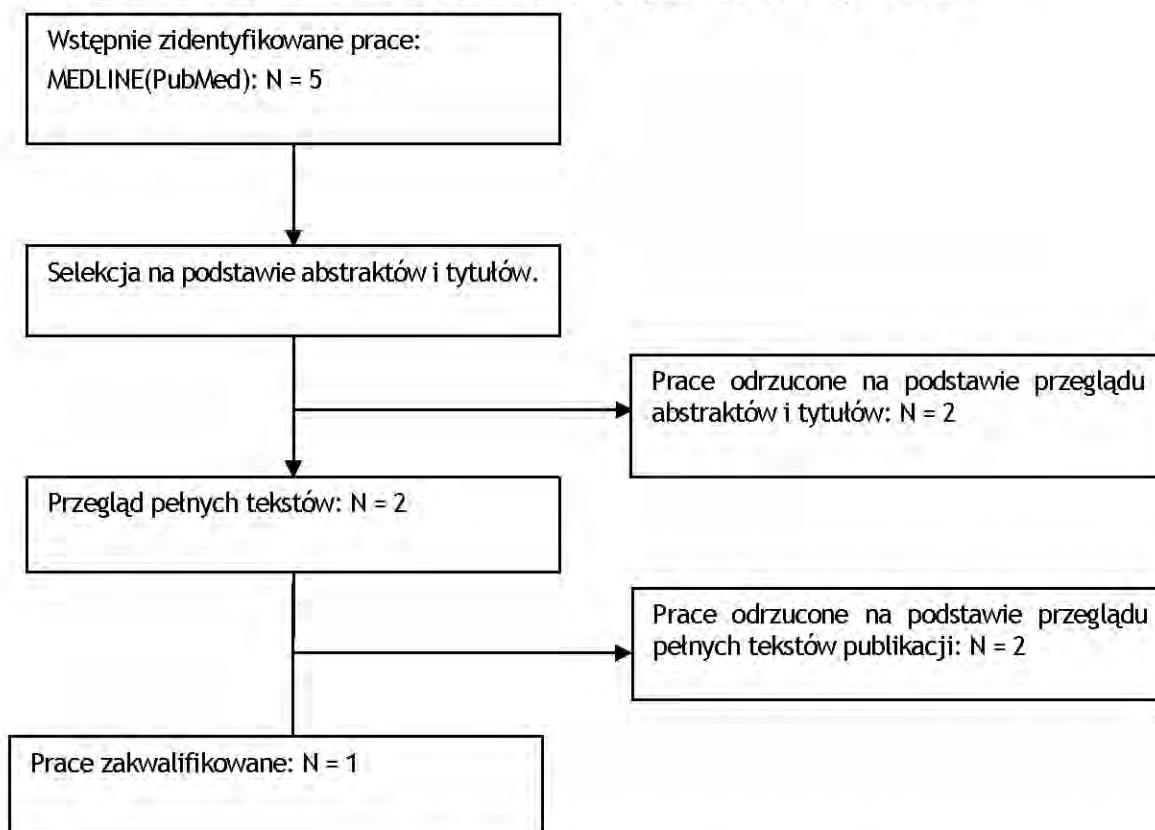
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Anaemia[Text Word]	36 694
#2	utilities[Text Word]	9 001
#3	utility[Text Word]	248 739
#4	#2 OR #3	254 568
#5	Euroqol[Text Word]	7 756
#6	EQ-5D[Text Word]	11 628
#7	#5 OR #6	15 048
#8	#1 AND #4 AND #7	5

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 5 artykułów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Następnie 3 pełne teksty zostały ocenione pod względem raportowanych danych. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono jedno badanie.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 20.

Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.



W Tab. 65 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 65. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Gutzwiller 2013	Gutzwiller FS, Pfeil AM, Comin-Colet J, Ponikowski P, Filippatos G, Mori C, Braunhofer PG, Szucs TD, Schwenkglenks M, Anker SD. Determinants of quality of life of patients with heart failure and iron deficiency treated with ferric carboxymaltose: FAIR-HF sub-analysis. <i>Int J Cardiol.</i> 2013 Oct 9;168(4):3878-83. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.045. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23870642.	Brak szukanych wartości użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Stepanova	Stepanova M, Nader F, Cure S, Bourhis F, Hunt S, Younossi ZM. Patients' preferences and health utility assessment with SF-6D and EQ-5D in patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir regimens. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2014 Sep;40(6):676-85. doi: 10.1111/apt.12880. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25040192.	Brak szukanych wartości użyteczności.

W Tab. 66 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań pierwotnych lub wtórnych dt. wartości użyteczności.

Tab. 66. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią.

Kod badania	Publikacja
Eriksson 2016	Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten F. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. <i>BMC Nephrol.</i> 2016 Jul 26;17(1):97. doi: 10.1186/s12882-016-0312-9. PMID: 27460779; PMCID: PMC4962379.

Omówienie włączonych badań

Badanie dotyczyło pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W badaniu raportowano wartości użyteczności szacowane przy użyciu kwestionariusza EQ-5D. Raportowany dekrement użyteczności związany z anemią wyniósł -0,11.

Tab. 67. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Eriksson 2016	Badanie przekrojowe Populacja: pacjenci z przewlekłą chorobą nerek Liczebność populacji: 977 Kraj badania: Europa (Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Wlk. Brytania)	Anemia: -0,11

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania relugolixu, estradiolu i octanu noretysteronu (Ryego®) w leczeniu umiarkowanych do ciężkich objawów mięśniaków macicy u dorosłych kobiet w wieku rozrodczym. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (np. populacji w kobiet z mięśniakami macicy bez względu na wiek);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 68. i Tab. 69.

Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 05.12.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Relugolix[Text Word]	86
#2	Orgovyx[Text Word]	5
#3	TAK 385[Text Word]	8
#4	TAK385[Text Word]	6
#5	TAK-385[Text Word]	8
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	87

#7	Economics [MeSH]	653 163
#8	Economic* [Text Word]	773 490
#9	Cost*[Text Word]	853 484
#10	#7 OR #8 OR #9	1 567 787
#11	#6 AND #10	4

Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 05.12.2022.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Relugolix	108
#2	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	13 872
#3	Economic*	37 238
#4	Cost*	95 990
#5	#2 OR #3 OR #4	110 683
#6	#1 AND #5	5

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 9 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie odnaleziono żadnych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 21.

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016,
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywotni	Tak	Horyzont wynikający z charakteru choroby,
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak	Wytyczne AOTMiT 2016,
Populacja	Dorośle kobiety w wieku rozrodczym z umiarkowanymi do ciężkich objawami związanymi z mięśniakami macicy	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego produktu,
Interwencja	Ryeqo®	Nie	Interwencja zgodna z założeniami analizy
Komparator	SoC - standardowe postępowanie lecznicze (ang. <i>Standard of care</i>)	Nie	Komparator zgodny z założeniami analizy
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	40,64	Tak	GUS 2021
Wiek menopauzy [lata]	49	Tak	GUS; opinia ekspertów; wiek zgodny z założeniami wnioskowania refundacyjnego
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model Markowa	Nie	Model przekazany przez Wnioskodawcę
Parametry kliniczne			
Rozkład zabiegów chirurgicznych	1 operacja vs 2 operacja: Histerektomia brzuszna: 21,47% vs 76,00% Histerektomia laparoskopowa: 3,95% vs 14,00% Histerektomia przezpochwowa: 2,69% vs 10,00% Miomektomia brzuszna: 6,14% vs „-” Miomektomia laparoskopowa: 39,10% vs „-” Miomektomia przezpochwowa: 26,59% vs „-” Embolizacja tętnicy macicznej - UAE: 0,06% vs „-”	Tak	Obliczone na podstawie Jednorodnych Grup Pacjentów na rok 2020
Ryzyko ponownej operacji	Po miomektomii: 3,5% Po UAE: 11,0%	Tak	Patrz rozdział 2.3.3
Przejsięcie do SoC lub operacji	Przejsięcie z Ryeqo® do SoC: Cykle 1-6: 0,132% (na cykl) Cykle 7-12: 1,050% (na cykl) Cykle 13-24: 0,697% (na cykl) Kolejne cykle: 0,697% (na cykl) Cykle 1-6: 0,534% (na cykl) Przejsięcie z Ryeqo® do operacji: Cykle 7-12: 0,309% (na cykl) Cykle 13-24: 0,135% (na cykl)	Tak	Badania LIBERTY I, II, LTE i RWS

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Kolejne cykle: 0,135% (na cykl) Przejście z SoC do operacji: 0,50% w każdym cyklu		
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
AE związane z leczeniem	Zdarzenia niepożądane, które zgłoszono u $\geq 5\%$ pacjentów w którymkolwiek ramieniu leczenia	Tak	Dane z badania LIBERTY, rozdział 2.3.3
AE związane z operacjami	Zdarzenia niepożądane w rozbiću na różne rodzaje histerektomii, miomektomię (bez rozbiću na rodzaje) oraz UAE	Tak	Patrz rozdział 2.3.3
Wartości użyteczności			
Użyteczności dla Ryeqo®	Funkcje użyteczności (objętość MBL): Punkt przegięcia: 0,70350 B MBL: -0,00059 B Wiek: 0,00296	Tak	Patrz rozdział 2.4.6
Użyteczności dla populacji ogólnej	Wartości użyteczności zależne od wieku 18-24: 0,981 24-34: 0,973 35-44: 0,966 45-54: 0,924 55-64: 0,908 65-74: 0,845 75-101: 0,749	Nie	Dane polskie w oparciu o Golicki 2019
Dekrementy użyteczności związane z operacjami	Histeroskopia brzuszna: -0,005 Histeroskopia laparoskopowa: -0,003 Histeroskopia przezpochwowa: -0,002 Miomektomia brzuszna: -0,005 Miomektomia laparoskopowa: -0,003 Miomektomia przezpochwowa: -0,002 UAE: -0,002	Tak	Patrz rozdział 2.4.2
Dekrementy użyteczności związane z krótkotrwałymi zdarzeniami niepożądanymi	Uderzenia gorąca: -0,005 Bóle głowy: 0,000 Nadciśnienie: 0,000 Ból stawów: -0,001 Kaszel: 0,000 Mdłości: -0,011 Infekcje górnych dróg oddechowych: -0,011 Anemia: -0,009 Zmęczenie: -0,010	Tak	Patrz rozdział 2.4.5
Dekrementy użyteczności związane z powikłaniami po operacjach	Niedrożność jelit (mechaniczna): -0,017 Gorączka: 0,000 Wydalenie mięśniaków: -0,001 Krwiak pachwiny: 0,000 Krwotok (z dróg rodnych): -0,017 Niedrożność porażenna jelit: -0,017 Infekcja miednicy mniejszej, krwiał lub ropień: -0,016 Zapalenie płuc: -0,008 Zespół poembolizacyjny: -0,012 Zator płucny: -0,002 Sepsa: -0,010 Infekcja dróg moczowych: -0,006 Pokrzywka: 0,000 Infekcja rany: -0,016	Nie	Patrz rozdział 2.4.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Obrzęk brzucha (wodobrzusze): -0,005 Ból: -0,001		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	[REDACTED]		

[REDACTED]

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie Ryeqo względem standardowej opieki (SoC). Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe Polska”, a następnie podpięto w arkuszach „Healthcare costs”, „Clinical”. Polskie dane zostały też użyte w arkuszu „Mortality” i „Utilities”.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze główne, zawierające dane wejściowe oraz podsumowujące wyniki (oznaczone kolorem granatowym):
 - *Introduction* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *Results, Analiza scenariuszowa, Sensitivity, Wyniki* – arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki deterministycznej, probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednoczynnikowej analizy wrażliwości – wykres tornado;
 - *Settings, Clinical, Utilities* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Healthcare costs* – arkusz zawierający podsumowanie danych kosztowych uwzględnionych w modelu;
 - *Advanced user settings* - arkusz z danymi użytymi w modelu;
- arkusze z danymi polskimi (oznaczone kolorem żółtym):
 - *Dane kosztowe Polska* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w Polsce;
 - *Dane sprzedażowe Polska* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w katalogu aptecznym;
- arkusze obliczeniowe modelu i dodatkowe (oznaczone kolorem szarym, niebieskim i zielonym):
 - *Tools* – arkusz kontrolny ze wszystkimi definicjami opcji modelu do przeprowadzenia analizy w celu wprowadzenia do selektorów rozwijanych;
 - *Parameters, Populacja* - arkusze zawierające dane kliniczne oraz kosztowe uwzględniane w modelu;
 - *PSA_calcs, Cost calcs, supportive tunnel calcs, Totals* - arkusze obliczeniowe;
 - *Markov Ryeqo, Markov comparator* – arkusze zawierające obliczenia;
 - *Mortality* - arkusz zawierający tablice śmiertelności;

- *HRQoL-algorithm* - arkusz zawierający dane dotyczące użyteczności;
- *References* - arkusz zawierający referencje prac użytych do opracowania modelu.

W modelu uwzględniono 2 rodzaje analiz wrażliwości: probabilistyczną analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszu „Sensitivity”) oraz deterministyczną analizę wrażliwości (uruchamianą w arkuszu „Analiza scenariuszowa”). Obliczenia modelu są wykonywane głównie przy użyciu procedur opracowanych w języku Visual Basic for Applications (VBA), z adnotacjami w kodzie ułatwiającymi przeglądanie.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako Run PSA) umieszczono w arkuszu „Sensitivity”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA w arkuszu „Sensitivity” w komórce H21 należy podać liczbę iteracji (domyślnie 1 000) oraz następnie potwierdzić ją w pojawiającym się oknie modelu. Czas takiej analizy to kilkadziesiąt minut.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako Przelicz analizę scenariuszową) umieszczono w arkuszu „Analiza scenariuszowa”. Czas trwania takiej analizy to około kilkunastu minut.

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

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat analizowanego modelu.	14
.....	50
.....	50
.....	51
.....	51
.....	52
.....	52
.....	53
.....	53
Rys. 10. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dt. utraty krwi z powodu mięśniaków macicy.....	59
Rys. 11. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dt. dekrementu użyteczności związanego z histerektomią.	61
Rys. 12. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy.	63
Rys. 13. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy.	65
Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym.....	68
Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią.....	70
Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.	73
Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.....	76
Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem.....	79
Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.....	81
Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.....	84
Rys. 21. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	88

Spis tabel

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów.	9
Tab. 2. Ceny Ryeqo®.....	10
Tab. 3. Rozkład zabiegów chirurgicznych w pierwszym i drugim rzucie.	17
Tab. 4. Roczne ryzyko ponownej operacji.....	17
Tab. 5. Przejście do SoC lub do operacji.	18
Tab. 6. Miesięczne prawdopodobieństwa występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem Ryeqo® lub SoC.	19
Tab. 7. Miesięczna częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z operacjami.....	19
Tab. 8. Wagi użyteczności populacji polskiej.....	20
Tab. 9. Redukcja użyteczności związana z operacjami.	21
Tab. 10. Redukcja użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.	21
Tab. 11. Wartości redukcji użyteczności dla zdarzeń niepożądanych związanych z SoC lub terapią Ryeqo.....	22
Tab. 12. Model OLS użyty do wygenerowania przewidywanych wag EQ-5D.....	24
Tab. 13. Oszacowania MBL w ml dla Ryeqo® i SoC.....	24
Tab. 14. Przewidywane EQ-5D dla Ryeqo® i SoC	25
.....	26
.....	26
Tab. 17. Koszt suplementacji żelaza.	28
Tab. 18.	29
.....	29
.....	29
.....	30
.....	32
.....	34
.....	34
Tab. 25. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	36
.....	41
.....	41
.....	42
.....	43
.....	45

.....	46
.....	47
.....	48
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań dt. wpływu utraty krwi z powodu mięśniaków macicy na dekrement użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.	58
Tab. 35. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności dt. utraty krwi z powodu mięśniaków macicy.....	59
Tab. 36. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z histerektomią (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	60
Tab. 37. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z mięśniakami macicy (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	62
Tab. 38. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy.....	63
Tab. 39. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany objawami towarzyszącymi mięśniakom macicy.	64
Tab. 40. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	64
Tab. 41. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy.	66
Tab. 42. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z bólami głowy.....	66
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	67
Tab. 44. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym.	68
Tab. 45. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z nadciśnieniem tętniczym.	69
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	69
Tab. 47. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią.	71
Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z artralgią.....	71
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	72

Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.	73
Tab. 51. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.....	74
Tab. 52. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z nudnościami.	74
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	75
Tab. 54. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.	76
Tab. 55. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.	77
Tab. 56. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego ze zmęczeniem.....	77
Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	78
Tab. 58. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem.....	79
Tab. 59. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z kaszlem.....	79
Tab. 60. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.	80
Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych.	82
Tab. 62. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych.	82
Tab. 63. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcją górnych dróg oddechowych.....	82
Tab. 64. Strategia wyszukiwania badań dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 29.12.2022.....	83
Tab. 65. Prace wykluczone z przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią.....	84
Tab. 66. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią.....	85
Tab. 67. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach dt. dekrementu użyteczności związanego z anemią.	85
Tab. 68. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 05.12.2022.....	86
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 05.12.2022.....	87

[REDACTED]	89
[REDACTED]	97

Bibliografia

- Anderson 1985** Anderson, J.P. and R.J. Moser, Parasite screening and treatment among Indochinese refugees. Cost-benefit/utility and the General Health Policy Model. *Jama*, 1985. 253(15): p. 2229-35.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- AOTMiT Esmya** Octan uliprystalu Esmya® w leczeniu przedoperacyjnym umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2014.
- Armstrong 2009** Armstrong, N., et al., Surgical treatments for men with benign prostatic enlargement: cost effectiveness study. *Bmj*, 2009. 338: p. b1288.
- Blondon 2010** Blondon, M., et al., Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after cesarean delivery. *Thromb Haemost*, 2010. 103(1): p. 129-37.
- Brummer 2011** Brummer, T.H., et al., FINHYST, a prospective study of 5279 hysterectomies: complications and their risk factors. *Hum Reprod*, 2011. 26(7): p. 1741-51.
- ChPL Ryeqo** Charakterystyka produktu leczniczego Ryeqo, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp 29.05.2023
- ChPL Tardyferon** Charakterystyka produktu leczniczego Tardyferon, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public>, dostęp 22.12.2022
- Dębski 2012** Dębski R, Kotarski J, Paszkowski T, Poręba R, Skrzypulec-Plinta V, Spaczyński M, Szumiło J. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie zastosowania selektywnych modulatorów receptora progesteronowego (SPRM) w leczeniu mięśniaków macicy. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 555-557.
- Del Rio 2006** Del Rio, R.A., A.B. Post, and M.E. Singer, Cost-effectiveness of hematologic growth factors for anemia occurring during hepatitis C combination therapy. *Hepatology*, 2006. 44(6): p. 1598-606.
- Dolan 1997** Dolan, P., Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*, 1997: p. 1095-1108.
- Doyle 2008** Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008 Dec;62(3):374-80. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.03.019. Epub 2008 May 8. PMID: 18467000.
- Drews 2013** Drews K, Karowicz-Bilińska A, Kotarski J, Poręba R, Spaczyński M. Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące zastosowania preparatów żelaza (Tardyferon, Tardyferon-Fol) w położnictwie i ginekologii. *Ginekol Pol.* 2013, 84, 72-74.
- Earnshaw 2010** Earnshaw, S.R., et al., Methylnaltrexone bromide for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness--a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010. 31(8): p. 911-21.
- Eriksson 2016** Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten F. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol*. 2016 Jul 26;17(1):97. doi: 10.1186/s12882-016-0312-9. PMID: 27460779; PMCID: PMC4962379.
- Freeman 2011** Freeman, J.V., et al., Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2011. 154(1): p. 1-11

- Golicki 2019** Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics*. 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7. PMID: 31161586; PMCID: PMC6830402.
- Groeneveld 2001** Groeneveld, P.W., et al., Quality of life measurement clarifies the cost-effectiveness of Helicobacter pylori eradication in peptic ulcer disease and uninvestigated dyspepsia. *The American journal of gastroenterology*, 2001. 96(2): p. 338-347.
- Gupta 2014** Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD005073. doi: 10.1002/14651858.CD005073.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD005073. PMID: 22592701.
- Hagiwara 2018** Hagiwara Y, Shiroiwa T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, Taira N, Fukuda T, Ohashi Y, Mukai H. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. *Pharmacoeconomics*. 2018 Feb;36(2):215-223. doi: 10.1007/s40273-017-0580-7. PMID: 29043567; PMCID: PMC5805818.
- Hollmann 2013** Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60477. doi: 10.1371/journal.pone.0060477. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23555979; PMCID: PMC3610925.
- Hux 2015** Hux, M., et al., Utility values for pre-menopausal women suffering from symptomatic uterine fibroids. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2015. 15(1): p. 181-9.
- Jit 2010** Jit, M., et al., The cost-effectiveness of vaccinating pregnant women against seasonal influenza in England and Wales. *Vaccine*, 2010. 29(1): p. 115-22.
- Karlsson 2009** Karlsson, S., et al., Long-term outcome and quality-adjusted life years after severe sepsis. *Crit Care Med*, 2009. 37(4): p. 1268-74.
- Kassymova 2021** Kassymova G, Sydsjö G, Borendal Wodlin N, Nilsson L, Kjølhede P. The Effect of Follow-Up Contact on Recovery After Benign Hysterectomy: A Randomized, Single-Blinded, Four-Arm, Controlled Multicenter Trial. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Jun;30(6):872-881. doi: 10.1089/jwh.2020.8752. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232628.
- Lloyd 2006** Lloyd, A., et al., Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 2006. 95(6): p. 683-90.
- Manyonda 2012** Manyonda, I.T., et al., Uterine artery embolization versus myomectomy: impact on quality of life--results of the FUME (Fibroids of the Uterus: Myomectomy versus Embolization) Trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012. 35(3): p. 530-6.
- Moraloglu 2007** Moraloglu, O., et al., Functional results and quality-of-life after hysterectomy in Turkish women. *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*, 2007. 166: p. 97-103.
- NFZ Uchwała 2022** UCHWAŁA Nr 3/2022/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- Sculpher 2004** Sculpher M, Manca A, Abbott J, Fountain J, Mason S, Garry R. Cost effectiveness analysis of laparoscopic hysterectomy compared with standard hysterectomy: results from a randomised trial. *BMJ* 2004;328:134.
- Stein 2005** Stein, M.B., et al., Functional impact and health utility of anxiety disorders in primary care outpatients. *Med Care*, 2005. 43(12): p. 1164-70.
- Szpende 2014** Szende, A., B. Janssen, and J. Cabases, Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014
- Tolley 2013** Tolley, K., et al., Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ*, 2013. 14(5): p. 749-59.
- Tsiplova 2016** Tsiplova K, Pullenayegum E, Cooke T, Xie F. EQ-5D-derived health utilities and minimally important differences for chronic health conditions: 2011 Commonwealth Fund Survey of Sicker Adults in Canada. *Qual Life Res*. 2016 Dec;25(12):3009-3016. Doi: 10.1007/s11136-016-1336-0. Epub 2016 Jun 15. PMID: 27307010.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- WHO** World Health Organization (WHO). The Global Burden Of Disease - 2004 Update. 2004; Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43942/9789241563710_eng.pdf.
- Xu 2011** Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res*. 2011 May;20(4):601-8. doi: 10.1007/s11136-010-9783-5. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21063786.