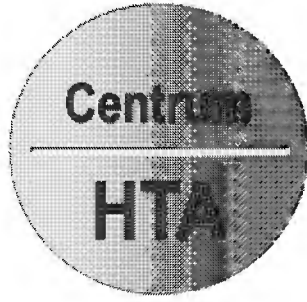




**Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i
perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu
lecniczego Fosrenol® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród
pacjentów ze schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i
dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu
dynamicznej choroby kości w warunkach polskich**

Analiza ekonomiczna





Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

MB&S Medical Business and Science

03-977 Warszawa

ul. Algierska 17a



[Redacted text block consisting of several lines of blacked-out text]

[Redacted text block consisting of several lines of blacked-out text]



Spis treści

Indeks akronimów i skrótów wykorzystywanych w opracowaniu.....	5
Kluczowe informacje z analizy	7
Streszczenie	8
1. Cel analizy ekonomicznej	12
2. Problem decyzyjny	13
2.1. Sposób finansowania.....	14
2.2. Oceniana technologia	14
2.3. Opcjonalne technologie	16
2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej	20
2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej.....	21
3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej	25
3.1. Strategia analityczna	25
3.2. Perspektywa ekonomiczna	25
3.3. Horyzont czasowy.....	26
3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej.....	27
3.5. Modelowanie.....	30
3.6. Ocena wyników zdrowotnych.....	39
3.7. Ocena kosztów	49
3.8. Dyskontowanie.....	61
3.9. Metody analizy wrażliwości.....	62
3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej.....	65
4. Wyniki analizy ekonomicznej	78
4.1. Wyniki analizy podstawowej	78
4.2. Wyniki analizy wrażliwości.....	84
4.3. Podsumowanie wyników analizy ekonomicznej.....	92
5. Ograniczenia niniejszej analizy	93
6. Walidacja wyników niniejszego opracowania	94
6.1. Walidacja wewnętrzna.....	94
6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych... ..	94
6.3. Walidacja zewnętrzna.....	109
7. Dyskusja	110
8. Wnioski końcowe.....	113
8.1. Porównanie wnioskowanej technologii z placebo (brak modyfikacji leczenia przy zaistnieniu okoliczności kwalifikujących pacjenta do II rzutu)	113
8.2. Porównanie wnioskowanej technologii ze stosowaniem sewelameru	114
9. Bibliografia	116
10. Spis tabel	123

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



11. Spis rysunków	124
12. Spis wykresów.....	125
13. Aneks	126
13.1. Metody przeprowadzenia i wyniki badania kwestionariuszowego	126
13.2. Technika analityczna - szczegóły	140

Indeks akronimów i skrótów wykorzystywanych w opracowaniu

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> ; Rejestr analiz kosztów-efektywności
CER	ang. <i>Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-efektywności
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CUA	ang. <i>Cost-Utility Analysis</i> ; Analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>Cost-Utility Ratio</i> ; Współczynnik kosztów-użyteczności
CVD	ang. <i>cardiovascular diseases</i> ; choroby układu krążenia
EBM	ang. <i>Evidence-Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ICER	ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
INMB	ang. <i>Incremental Net Monetary Benefit</i> ; Inkrementalny współczynnik korzyści monetarnej netto
ITT	ang. <i>Intention to Treat</i> ; Analiza zgodna z intencją leczenia
LC	ang. <i>Lanthanum Carbonate</i> ; węglan lantanu (Fosrenol [®])
LCI	ang. <i>lower confidence interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NMB	ang. <i>Net Monetary Benefit</i> ; Współczynnik korzyści monetarnej netto

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
PBO	placebo (w niniejszej analizie, jako brak modyfikacji leczenia przy zaistnieniu okoliczności kwalifikujących pacjenta do II rzutu leczenia)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PKB	Produkt Krajowy Brutto
płatnik publiczny	podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia)
płatnik za świadczenia medyczne	płatnika publiczny i świadczeniobiorca (perspektywa wspólna, rozszerzona)
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu
QALYG	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years Gained</i> ; Zyskane lata życia skorygowane o jakość, zyskane lata życia w pełnym zdrowiu
SE	ang. <i>standard error</i> ; Błąd standardowy średniej
SH	ang. <i>Sevelamer Hydrochloride</i> ; sewelamer (Renagel [®])
UCI	ang. <i>upper confidence interval</i> ; Górna granica przedziału ufności
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia



Kluczowe informacje z analizy

- ❖ Oceniono zasadność ekonomiczną z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości w warunkach polskich.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Fosrenol[®] w ramach programu lekowego „Leczenie odpornej hiperfosfatemii za pomocą wiążaczy niewapniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości” w warunkach polskich.

Metody przeprowadzenia analizy

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

populację stanowią pacjenci z niewydolnością nerek poddawani dializoterapii oraz mający zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości – pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu „Leczenie odpornej hiperfosfatemii za pomocą wiążaczy niewapniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości”

- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) w leczeniu odpornej hiperfosfatemii (leczenie II rzutu hiperfosfatemii) wśród pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: placebo rozumiane przede wszystkim jako brak modyfikacji leczenia przy zaistnieniu okoliczności kwalifikujących pacjenta do II rzutu leczenia oraz stosowanie sewelameru, innego dostępnego na rynku niewapniowego wiążacza fosforu **(C)**,
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: różnica w osiąganym poziomie fosforu w surowicy (efekt bezpośrednio określony na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41]), wystąpienie incydentu choroby układu krążenia (incydentu sercowo-naczyniowego ang. *Cardiovascular disease, CVD*), zgon niezależnie od powodu oraz bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji (uwzględniono tylko działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące częściej w jednej z grup – zaparcia, nudności, wymioty, hipokalcemia [41]).

W obliczeniach uwzględniono zasady refundacji leków obowiązujące zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.) [26]. Na podstawie dostępnych dowodów oraz sugerowanego sposobu finansowania w opracowaniu uwzględniono finansowanie wnioskowanej technologii lekowej ze środków publicznych w ramach programu lekowego

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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



[REDACTED]

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W opracowaniu uwzględniono bezpośredni wpływ zastosowanych interwencji na poziom fosforu w surowicy; otrzymane wartości w zakresie różnicy w poziomie fosforu w surowicy zostały przekonwertowane do parametrów określających wpływ porównywanych interwencji na przeżycie całkowite (prawdopodobieństwo zgonu) lub przeżycie bez incydentu choroby układu krążenia (CVD), zgodnie z wynikami opublikowanych badań epidemiologicznych [61], [62]. W opracowaniu wykorzystano wyniki badań klinicznych uwzględniające osoby w najwyższym stopniu zgodne pod względem charakterystyki z populacją osób w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Zestawiono koszty i konsekwencje porównywanych interwencji oraz w przypadku różnic w efektach zdrowotnych przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (z wynikami zdrowotnymi pod postacią lat życia) oraz kosztów-użyteczności (z wynikami zdrowotnymi pod postacią lat życia skorygowanych o jakość).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

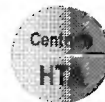
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block consisting of multiple lines of blacked-out text]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



1. Cel analizy ekonomicznej

Celem analizy jest ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne finansowanego ze środków publicznych produktu leczniczego Fosrenol® w ramach programu lekowego „Leczenie odpornej hiperfosfatemii za pomocą wiązaczy niewapniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości” w warunkach polskich.

2. Problem decyzyjny

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych sprecyzowano kontekst kliniczny niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowią pacjenci z niewydolnością nerek poddawani dializoterapii oraz mający zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości – pacjenci spełniający kryteria włączenia do programu „Leczenie odpornej hiperfosfatemii za pomocą wiązaczy niewapniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości”

(P),

- wnioskowaną technologią jest stosowanie produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) w leczeniu odpornej hiperfosfatemii (leczenie II rzutu hiperfosfatemii) wśród pacjentów z analizowanej populacji **(I)**,
- do grona opcjonalnych technologii zakwalifikowano: placebo rozumiane przede wszystkim jako brak modyfikacji leczenia przy zaistnieniu okoliczności kwalifikujących pacjenta do II rzutu leczenia oraz stosowanie sewelameru, innego dostępnego na rynku niewapniowego wiązacza fosforu **(C)**,
- do efektów zdrowotnych **(O)** uwzględnionych w niniejszej analizie należą: różnica w osiąganym poziomie fosforu w surowicy (efekt bezpośrednio określony na podstawie wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [41]), wystąpienie incydentu choroby układu krążenia (incydentu sercowo-naczyniowego ang. *Cardiovascular disease, CVD*), zgon niezależnie od powodu oraz bezpieczeństwo stosowania porównywanych interwencji (uwzględniono tylko działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem występujące częściej w jednej z grup – zaparcia, nudności, wymioty, hipokalcemia [41]).

Wyniki niniejszego opracowania pozwolą ocenić zasadność ekonomiczną z wybranej perspektywy dla podjęcia decyzji o finansowaniu technologii lekowej ze środków publicznych, a także ocenić adekwatność kosztu stosowania Fosrenol® w analizowanym wskazaniu do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.



2.1. Sposób finansowania

Wnioskodawca, firma MB&S Medical Business and Science, wnioskuję o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu leczniczego Fosrenol®, w następujących prezentacjach:

- opakowanie 90 tabletek po 500 mg lantanu,
- opakowanie 90 tabletek po 7 500 mg lantanu,
- opakowanie 90 tabletek po 1 000 mg lantanu.

Proponowany sposób refundacji obejmuje utworzenie i realizację programu lekowego „Leczenie odpornej hiperfosfatemii za pomocą wiązaczy niewapniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości”

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Szczegółowe informacje na temat wnioskowanej technologii oraz sposobu jej finansowania zamieszczono w Analizie problemu decyzyjnego [40]. Podsumowanie przedstawiono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [105].

2.2. Oceniana technologia

2.2.1. Charakter ocenianej interwencji

Wnioskowaną technologię stanowi stosowanie produktu leczniczego Fosrenol® (węglan lantanu) w leczeniu odpornej hiperfosfatemii (leczenie II rzutu przy braku odpowiedzi na wapniowe wiązacze



fosforu lub wystąpienie hiperkalcemii w trakcie ich stosowania) wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej, u których występują zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości.

Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu [98], w opracowaniu uwzględniono zawężone wskazanie w odniesieniu do zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu leczniczego Fosrenol® [36].

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

2.2.2. Dawkowanie ocenianej interwencji

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

2.2.3. Przeżycie na terapii z wykorzystaniem lantanu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono przeżycie na terapii z wykorzystaniem wnioskowanej technologii (brak wykluczenia z leczenia z powodu: działań niepożądanych, nieskuteczności leczenia i/albo rezygnacji pacjenta z leczenia niezależnie od przyczyny) określone w ramach analizy przeżycia przedstawionej we wtórnym opracowaniu [60]. Analogiczne informacje (z drobną różnicą w wartości parametru λ) wykorzystano w opracowaniach [56], [58].

Przeżycie na terapii w danym roku określono z wykorzystaniem funkcji przeżycia dla rozkładu Weibull'a zdefiniowanej, jako $\exp(-\lambda * t^\gamma)$, gdzie: t – to czas terapii w latach, λ , γ – to parametry rozkładu Weibull'a [56], [58], [60] (parametry 13. i 14. z: arkusza „Parametry” modelu decyzyjnego oraz w Tabela 9.).

2.3. Opcjonalne technologie

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

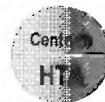
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Mając powyższe aspekty na uwadze:

- w ramach analizy podstawowej uwzględniono dawki równoważne określone na podstawie wyników meta-regresji;
- w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawki równoważne określone z wykorzystaniem opinii ekspertów klinicznych (lista rozwijana przy punktorze 6. w arkuszu „Założenia” modelu decyzyjnego umożliwia zmianę źródła informacji na temat wysokości ilorazu dawek równoważnych) oraz



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

* [Redacted footnote text]



2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej

Charakter analizowanej populacji został określony w oparciu o zarejestrowane wskazania do stosowania produktu leczniczego Fosrenol® [36] oraz zakres wnioskowanego wskazania [40], [98].

Uwzględniono populację pacjentów kwalifikujących się do proponowanego programu lekowego „Leczenie odpornej hiperfosfatemii za pomocą wiązaczy niewapniowych u chorych na schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej z występowaniem zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości”.

[REDACTED]

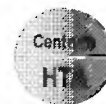
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

2.4. Charakterystyka i wielkość populacji docelowej

2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej



[Redacted text block]

2.5. Uwzględnione efekty zdrowotne i wybór źródeł danych klinicznych uwzględnionych w analizie ekonomicznej

[Redacted text block]

Na uwagę zasługuje, że przedstawione wnioski wyciągnięto na podstawie badań klinicznych uwzględniających pacjentów o szerszej charakterystyce niż wynika z proponowanego zakresu wskazań do stosowania Fosrenol® w ramach programu lekowego.

[Redacted text block]

W opracowaniu uwzględniono poziom fosforu w surowicy jako podstawowy cel terapeutyczny w przypadku zastosowania porównywanych interwencji. W opracowaniu nie uwzględniono poziomu wapnia osiąganego po leczeniu, pomimo wskazania tego punktu końcowego, jako kryterium włączenia do stosowania wnioskowanej technologii [98] ponieważ: brak jest danych klinicznych dotyczących zakresu redukcji poziomu wapnia wśród pacjentów z hiperkalcemią w punkcie początkowym badań klinicznych (tylko niewielki odsetek pacjentów włączonych do badań cechowała hiperkalcemia lub jej obecność stanowiła kryterium wyłączenia pacjentów z badania) [41], wyniki badania



epidemiologicznego przeprowadzonego we Francji i opublikowanego w 2012 roku [101] świadczą o nieistotnym statystycznie wpływie poziomu wapnia (w całym zakresie; nie rozpatrywano osobno pacjentów z hiperkalcemią i z normalnym poziomem wapnia) na przeżycie całkowite pacjentów poddawanych dializoterapii.

[REDACTED]

Modelowano efektywność praktyczną ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu w odniesieniu do komparatorów na drodze przystosowania wyników badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego [63]-[69], [104] do warunków polskich oraz konwersji uwzględnionego surogatu klinicznego (poziom fosforu w surowicy) na istotne klinicznie punkty końcowe (por. rozdziały: 3.5. i 3.6.).

Wyniki badań epidemiologicznych, w tym przede wszystkim badań [61], [62], [71], [72], [99]-[103], świadczą o potencjalnym wpływie poziomu fosforu na wystąpienie następujących istotnych punktów końcowych:

- zgonu,
- hospitalizacji z powodu choroby układu krążenia (CVD),
- hospitalizacji związanej ze złamaniem,
- hospitalizacji związanej z zakażeniem,
- amputacji.

[REDACTED]



Stosowanie niewapniowych wiązaczy fosforu w leczeniu hiperfosfatemii wśród pacjentów z analizowanej populacji nie zostało poparte wynikami badań stwierdzającymi istotny wpływ na prawdopodobieństwo zgonu czy prawdopodobieństwo wystąpienia hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia (CVD). Niemniej stosowanie lantanu lub sewelameru wśród szerszej populacji pacjentów (szczególnie pacjentów w wieku powyżej 65. roku życia) poparte jest dowodami naukowymi na redukcję śmiertelności czy redukcję lub zatrzymanie stopnia zwapnienia naczyniowego (proponowany mechanizm odpowiedzialny za redukcję częstotliwości występowania hospitalizacji z powodu CVD) i to w odniesieniu do schematu leczenia wobec którego, w ramach krótkoterminowych badań klinicznych, wykazano taką samą skuteczność (standardowa terapia I rzutu z uwzględnieniem przede wszystkim węglanu wapnia) [88], [95], [96], [97].

Przedstawione informacje świadczą, iż istotną rolę w procesie decyzyjnym dotyczącym finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych odgrywa konwersja osiąganego poziomu fosforu na występowanie co najmniej: zgonu oraz hospitalizacji z powodu CVD wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Uwzględnienie korelacji poziomu fosforu z co najmniej jednym z ww. punktów końcowych dotyczyło wszystkich analogicznych opracowań ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego [56]-[60], [88]-[92], [94] (por. rozdział 6.2.).

W celu uwzględnienia wszystkich potencjalnych efektów zastosowania porównywanych interwencji wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku i związanych z nim kategorii kosztów, w niniejszym opracowaniu uwzględniono ich wpływ na: prawdopodobieństwa zgonu i prawdopodobieństwa wystąpienia hospitalizacji z powodu CVD.

Efekty zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie ekonomicznej:

- wiążą się z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem, odzwierciedlają wszystkie medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami,
- mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego; efekty związane z kosztem z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych i/albo mających wpływ na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji).



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

3. Metody przeprowadzenia analizy ekonomicznej

3.1. Strategia analityczna

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

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych.

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

W niniejszej analizie wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne.

Przy wyborze metod biostatystycznych i epidemiologicznych wykorzystanych w niniejszym opracowaniu uwzględniono referencyjne publikacje naukowe oraz opracowania książkowe: [1]-[20], [22]. Wszystkie przedstawione w niniejszym dokumencie meta-analizy przeprowadzono z uwzględnieniem metody odwróconej wariancji oraz z wykorzystaniem modelu efektu stałego (dla nieistotnej heterogenności danych) lub efektu losowego (dla $p > 0,1$ oceniając testem Q Cochrane).

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [34].

3.2. Perspektywa ekonomiczna

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [34] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

- płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz



- płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W opracowaniu nie uwzględniono perspektywy społecznej, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich (absencja pracowniczka opiekunów pacjentów czy samych pacjentów, przejście na rentę) nie są mierzalne w warunkach polskich i z dużym prawdopodobieństwem nie dotyczą pacjentów z analizowanej populacji.

3.3. Horyzont czasowy

Skuteczność porównywanych interwencji została wykazana w ramach badań klinicznych uwzględniających okres maksymalnie do kilkunastu tygodni [41].

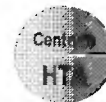
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

3.4. Technika analityczna i punkty końcowe analizy ekonomicznej

W ramach przeglądu systematycznego badań klinicznych [41] wykazano:

- *superiority* wnioskowanej technologii w odniesieniu do placebo oraz
- *non-inferiority* wnioskowanej technologii w odniesieniu do stosowania sewelameru.

Dostępne źródła wskazują, że redukcja poziomu fosforu może przełożyć się na istotne różnice w długości trwania życia i długości trwania życia skorygowanego o jakość, poprzez redukcję prawdopodobieństwa zgonu czy wystąpienia zdarzeń związanych z obniżoną jakością życia (por. informacje przedstawione w rozdziałach: 2.5., 3.3. i 3.6.3.).

Uwzględniając ww. aspekty rozważanego problemu decyzyjnego w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji połączoną z analizą inkrementalną (analizą kosztów-efektywności) uwzględniającą, jako wyniki zdrowotne:

- lata życia (LY; typowa analiza kosztów-efektywności),
- lata życia skorygowane o jakość (QALY; analiza kosztów-użyteczności).

Przeprowadzenie wspomnianych typów analiz ekonomicznych dodatkowo zgodne jest z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [34].

[REDACTED]

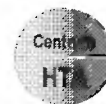


[REDACTED]

W ramach analizy podstawowej wyniki inkrementalne pod postacią ICER i ICUR przedstawiono dla wnioskowanej technologii wyłącznie w odniesieniu do placebo (przy braku różnic w skuteczności klinicznej lantanu i sewelameru różnica w LY i QALY jest równa 0, co uniemożliwia kalkulację ww. współczynników).

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej wyniku analizy (średnia arytmetyczna) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności),
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna lub kosztowo-użyteczna w odniesieniu do wskazanego komparatora i z wybranej perspektywy ekonomicznej oraz
- krzywych akceptowalności kosztów-użyteczności dla każdej z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych (wygenerowano krzywe z uwzględnieniem wszystkich interwencji; obliczenia dotyczące identyfikacji optymalnej interwencji oparto na zasadzie minimalizacji wartości współczynnika korzyści monetarnej netto [ang. *net monetary benefit*, NMB]).



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z zapisami Rozporządzenia Ministra Zdrowia [34], wnioskowanie z analizy inkrementalnej przeprowadzono z uwzględnieniem kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

Mając na uwadze obecność trzech prezentacji produktu leczniczego Fosrenol[®], w ramach estymacji cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 1 pkt 4, §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34], dla rozpatrywanego rynku sprzedaży leków Fosrenol[®] uwzględniono parametr określający wysokość zmian sugerowanych przez Wnioskodawcę cen zbytu netto (wartość dodatnia oznacza wzrost; ujemna – redukcję proponowanych cen zbytu netto). Wartość progowych cen zbytu netto, o których mowa w §5 ust 1 pkt 4, §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34], określono jako wyniki następującego przekształcenia: $CZN \times (1+WZCZN)$, gdzie CZN – to sugerowana cena zbytu netto, $WZCZN$ – to estymowana progowa wysokość zmian zapewniająca spełnienie zadeklarowanego kryterium progowego (INMB=0 lub zrównanie wysokości CUR).



W ramach analizy podstawowej przedstawiono ceny zbytu netto, o których mowa w §5 ust 1 pkt 4, §5 ust 4 i §5 ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34], w przypadku wszystkich prezentacji, jednak w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyłącznie wysokość zdefiniowanej powyżej zmiany sugerowanych cen zbytu netto.

3.5. Modelowanie

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie pozwalające określić długoterminowe efekty zdrowotne i koszty porównywanych interwencji z wybranej perspektywy ekonomicznej w warunkach praktyki klinicznej.

Modelowano długoterminowe konsekwencje kliniczne i kosztowe leczenia hiperfosfatemii z wykorzystaniem porównywanych interwencji, przy ekstrapolacji wyników uwzględnionych badań klinicznych [63]-[69], [104] poza horyzont ich obserwacji. Konserwatywnie założono, że różnica w poziomie fosforu osiąganym w końcowych fazach badań klinicznych będzie stała wśród pacjentów z analizowanej populacji w całym okresie stosowania danej interwencji (założenie testowane w ramach analizy wrażliwości poprzez uwzględnienie zakresu zmienności obserwowanych różnic na poziomie 95% CI, a także przy uwzględnieniu scenariusza optymistycznego zakładającego większe różnice w skuteczności klinicznej wśród pacjentów kontynuujących leczenie w horyzoncie dłuższym niż okres obserwacji badań klinicznych[†]).

Modelowanie polegało przede wszystkim na adaptacji wyników uwzględnionych badań klinicznych do warunków polskich, w tym konwersji surogatów klinicznych na istotne punkty końcowe, określeniu prawdopodobieństwa bazowego wystąpienia analizowanych zdarzeń wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Charakter modelowania obejmuje przede wszystkim przypisanie analizowanym w opracowaniu zdarzeniom kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego lub świadczeniobiorcę w warunkach polskich, określenie długoterminowych konsekwencji zastosowania porównywanych interwencji wśród

† [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

pacjentów z analizowanej populacji oraz przypisanie pacjentom, u których wystąpiły analizowane incydenty kliniczne, wartości obniżenia jakości życia.

Powody przeprowadzenia modelowania:

- zniwelowanie ograniczeń badań klinicznych, w tym ograniczeń związanych z krótkim okresem obserwacji i/albo koniecznością konwersji surogatów klinicznych na istotne klinicznie punkty końcowe,
- brak oceny skuteczności klinicznej porównywanych technologii medycznych w skali od 0 do 1 (np. ang. *time-to-trade off*, TTO), która mogłaby zostać bezpośrednio wykorzystana w ramach oceny ekonomicznej – wnioskowanie powinno obejmować określenie inkrementalnego kosztu uzyskania roku życia lub roku życia skorygowanego o jakość [1], [34],
- adaptacja wyników badań klinicznych do warunków praktyki w Polsce polegająca m.in. na:
 - dopasowaniu kosztów istotnych z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych do efektów klinicznych,
 - uwzględnieniu adekwatnej do warunków polskich wyjściowej charakterystyki pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, poprzez uwzględnienie m.in. charakterystycznej dla warunków polskich jakości życia pacjentów z rozpatrywanych stanów klinicznych oraz odsetka pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie, czy obserwowanym poziomem parametrów klinicznych (poziom parathormonu/zwapnienia naczyniowe) wpływających na wysokość, zależnego od poziomu fosforu, ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia lub zgonu.

W opracowaniu wykorzystano standardowy model Markowa (zamknięty, kohortowy) z długością cyklu ustaloną na poziomie jednego miesiąca.

Wspomnianą długość cyklu ustalono w oparciu o:

- okres trwania modelowanych zdarzeń klinicznych (w ciągu jednego miesiąca wszystkie modelowane zdarzenia zostaną zakończone),
- częstotliwość zaopatrywania się pacjenta w porównywane produkty uwzględnia interwały co najmniej miesięczne.

Wykorzystany w niniejszej analizie model Markowa znajduje zastosowanie w ekonomicznej ocenie procedur medycznych szczególnie w sytuacji, gdy dotyczą postępowania w ramach chorób, w których terapia jest długotrwała.

Najczęściej modele Markowa służą do symulowania przebiegu klinicznego oraz konsekwencji kosztowych chorób przewlekłych i nawracających. Okres trwania choroby dzieli się na stany, którym



następnie przypisane są wartości prawdopodobieństw dla przejść z jednego stanu do drugiego oraz koszty związane z przebywaniem w danym stanie. Przypisując każdemu ze stanów koszt i użyteczność, a następnie rozwijając model w serię cykli, można oszacować długoterminowe koszty i wyniki kliniczne związane z leczeniem danego schorzenia.

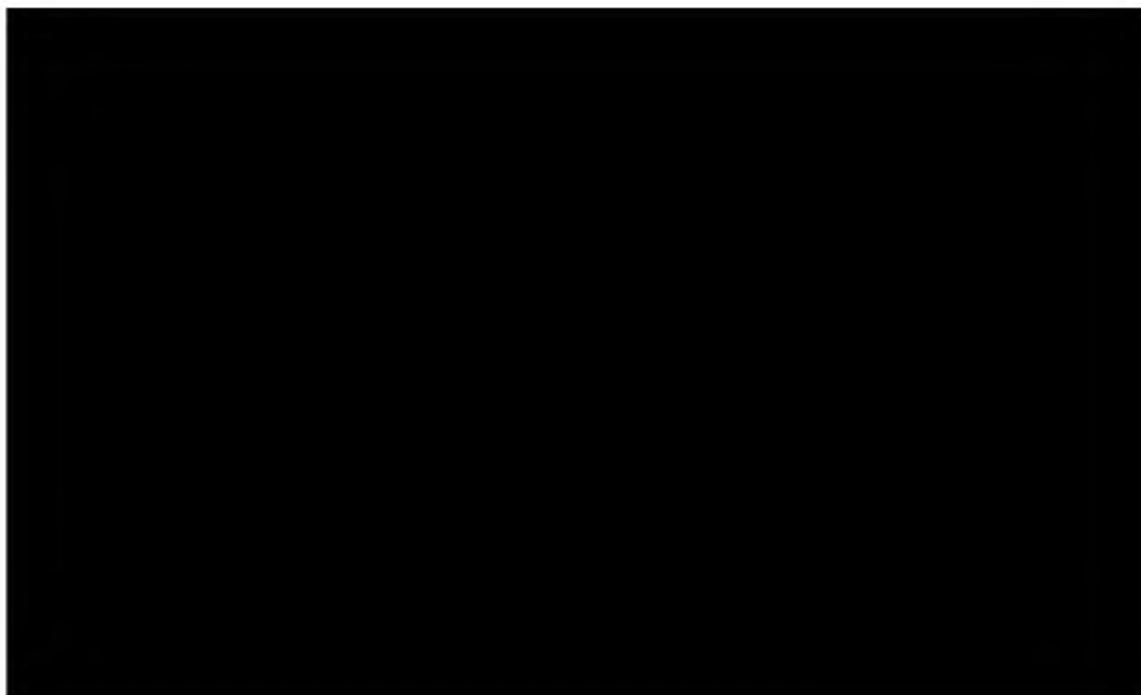
Wykorzystany model decyzyjny cechuje:

- brak stochastyczności – w ramach analizy podstawowej wykorzystano modelowanie deterministyczne, ale również zwalidowano wnioskowanie z modelowania deterministycznego z wykorzystaniem modelowania probabilistycznego (przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości opisaną w rozdziale 3.4.),
- brak statyczności (uwzględniono zmienne w czasie prawdopodobieństwa wystąpienia analizowanych stanów klinicznych),
- agregacja (pacjenci z rozpatrywanych grup są przypisani poszczególnym stanom zdrowia, bez rozpatrywania losów każdego pacjenta z osobna),
- ciągłość (zdarzenia mogą wystąpić w dowolnym okresie),
- nieliniowość oraz rozpatrywanie losów pacjentów z jednej kohorty (model zamknięty).

W modelu rozpatrywano losy hipotetycznych osób z trzech kohort różniących się schematem terapeutycznym w momencie włączenia do obserwacji (punkt początkowy).

W celu określenia istotnych punktów końcowych, tj. liczby lat życia, liczby lat życia skorygowanych o jakość i kosztu w horyzoncie analizy, każdą z grup różniących się schematem postępowania osobno poddawano obserwacji przez zdefiniowany okres (od momentu włączenia do modelu do momentu zakończenia 50-letniego okresu obserwacji; por. rozdział 3.3.).

[Redacted text block]



W ramach analizy podstawowej dodatkowe efekty kliniczne (poziom fosforu osiągnęty po leczeniu; por. rozdział 3.6.1.) przypisano wyłącznie wśród pacjentów stosujących daną interwencję w poszczególnych cyklach. Różnice w wysokości stężenia fosforu przekonwertowano na względny hazard (HR) wystąpienia zgonu lub względny hazard wystąpienia hospitalizacji z powodu chorób układu krążenia, z wykorzystaniem odpowiednich współczynników HR określonych w ramach badań epidemiologicznych [61], [62] (por. wartości parametrów 27. i 28. z Tabela 9. oraz parametry o takich samych numerach w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny)[§].

Przy konwersji różnicy w poziomie fosforu na względny hazard wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny uwzględniono wyniki meta-analizy badań [61], [62] (Cochran $Q=1,07738$; $df=1$; $p=0,2993$ – zastosowano model efektów stałych); przy konwersji różnicy w poziomie fosforu na HR wystąpienia hospitalizacji z powodu CVD uwzględniono wyniki badania [61] (odstąpiono od meta-analizy ze względu na odmienną definicję punktu końcowego w badaniu [62] – zawał mięśnia

[§] [Redacted footnote text]



sercowego, przy czym punkt końcowy uwzględniony w badaniu [61] stanowi lepsze odzwierciedlenie informacji na temat prawdopodobieństwa wystąpienia CVD przedstawionego w [59] [jedyne źródło informacji dotyczące prawdopodobieństwa wskazanych zdarzeń wśród pacjentów poddawanych dializoterapii w praktyce klinicznej] i wykorzystanego w niniejszym opracowaniu).

Bazowe prawdopodobieństwa następujących zdarzeń: zgon przed wystąpieniem CVD, hospitalizacja z powodu CVD, a także zgon wśród pacjentów z CVD w wywiadzie określono na podstawie informacji przedstawionych w opracowaniu [59] i dotyczących 295 913 pacjentów poddawanych dializoterapii w Stanach Zjednoczonych (jedyne dostępne informacje na temat wystąpienia CVD; w niniejszym opracowaniu założono, że informacje z badania [59] dotyczące przeżycia bez hospitalizacji z powodu CVD wśród pacjentów bez choroby układu krążenia dotyczyć będą również pacjentów z chorobą układu krążenia w wywiadzie – w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ poczynionego założenia na wyniki analizy ekonomicznej).

Upraszczając podejście zmodyfikowano model parametryczny przeżycia przedstawiony w [59]: w miejsce rozkładu Weibull'a zastosowano rozkład eksponentialny, przy zachowaniu zgodności obydwu modeli wynoszącej około 99% w trakcie pierwszych 15 lat obserwacji (por. informacje przedstawione w arkuszu „Skuteczność” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania).

Określono, że wśród wszystkich pacjentów poddawanych dializoterapii średnie roczne prawdopodobieństwo zgonu przed wystąpieniem CVD, hospitalizacji z powodu CVD, a także zgonu wśród pacjentów z CVD w wywiadzie wynosi odpowiednio: 15,6% (95% CI: 15,3%-15,9%), 12,5% (95% CI: 12,2%-12,7%) oraz 30,9% (95% CI: 28,8%-33,0%) – por. parametry 29.-31. przedstawione w Tabeli 9. oraz parametry o takich samych numerach w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.

Na uwagę zasługuje, że w ramach analizy wrażliwości uwzględniono opcjonalne źródła informacji na temat prawdopodobieństwa zgonu wśród pacjentów poddawanych dializoterapii:

[Redacted text block containing several lines of blacked-out content]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

** [Redacted footnote text]

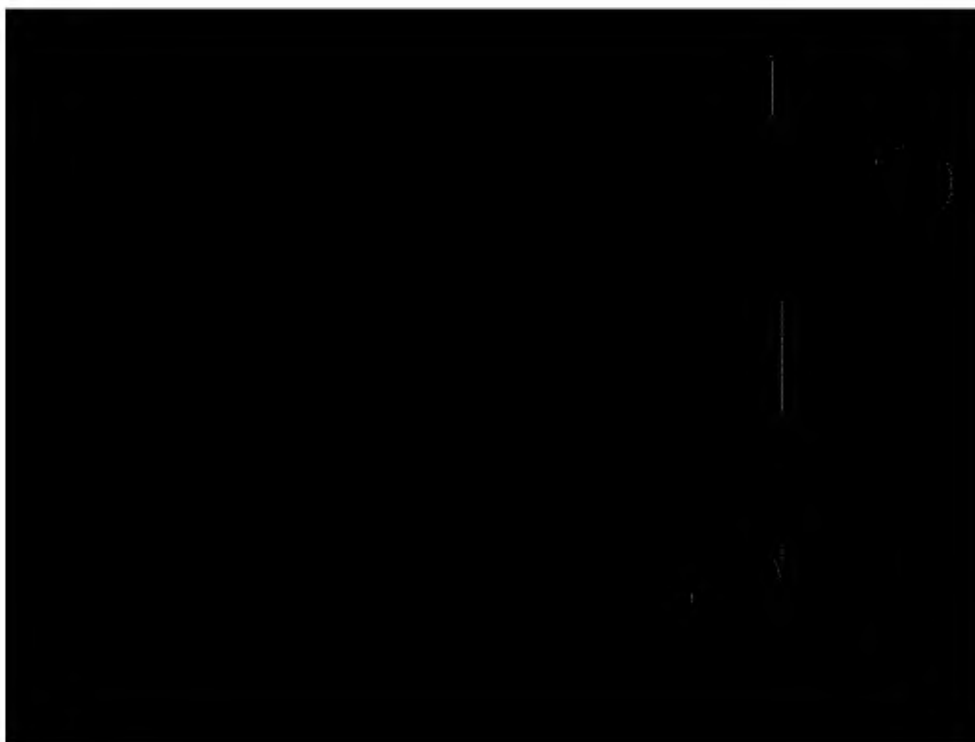
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

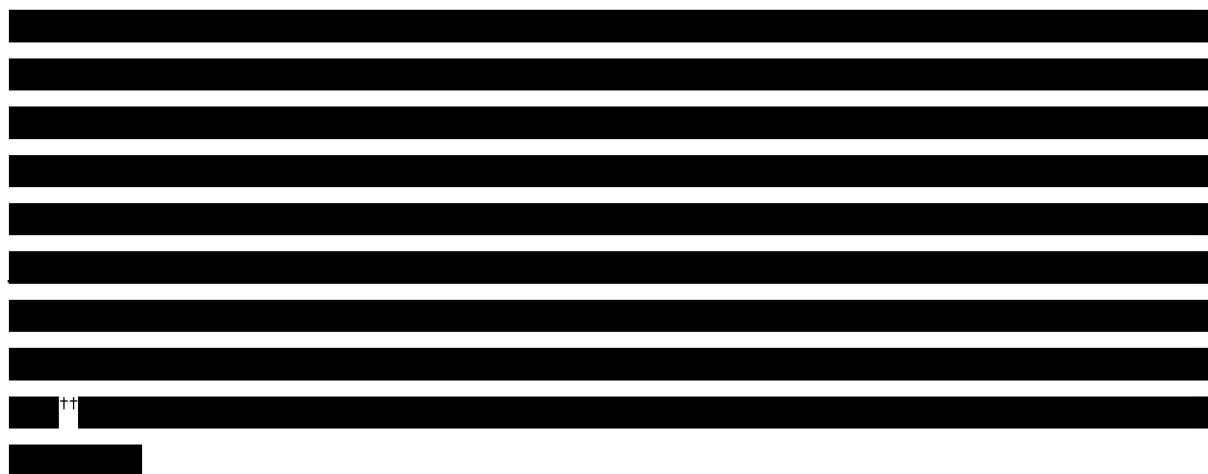


[Redacted text block]

Pacjent z każdej z analizowanych grup wprowadzany jest do modelu Markowa poprzez stan „BRAK ZDARZEŃ” (pacjenci bez choroby CVD w wywiadzie) lub stan „post-CVD”. W kolejnych cyklach osoba

może zmienić stan na przejściowy stan kliniczny związany z intensywną opieką („CVD”), pozostać w obecnym lub przejść do stanu absorpcyjnego „ZGON”.

Każdemu stanowi przypisano wagę użyteczności (por. rozdział 3.6.3.) oraz koszt z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych – uwzględniono wszystkie kategorie kosztu leczenia związane z leczeniem hiperfosfatemii, zidentyfikowane na podstawie wyników badania kwestionariuszowego oraz na podstawie informacji przedstawionych w następujących pozycjach literaturowych: [54], [56]-[60] (por. rozdział 3.7.).



Opis uwzględnionych w opracowaniu stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.

Stan	Opis stanu
BRAK ZDARZEŃ	[REDACTED]
post-CVD	[REDACTED]
CVD	[REDACTED]
ZGON	[REDACTED]

Ogólną macierz przejść między stanami, wraz z opisem przejść między stanami, przedstawiono w arkuszu „Struktura modelu” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w tabeli poniżej.

^{††} każdy pacjent mógł mieć kilka chorób współistniejących skutkiem czego przedstawione modyfikacje są niezbędne do określenia średniego odsetka pacjentów z jakąkolwiek CVD.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



Tabela 2. Ogólna macierz przejść między stanami.

		<u>Do stanu:</u>				Suma
		BRAK ZDARZEŃ	CVD	POST-CVD	ZGON	
Ze stanu:	BRAK ZDARZEŃ	$1-P_1-P_2$	P_2	0	P_1	1
	CVD	0	0	$1-P_4$	$P_4=P_3$	1
	POST-CVD	0	$P_5=P_2^*$	$1-P_3-P_5$	P_3	1
	ZGON	0	0	0	1	1

* w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ założenia o tożsamym ryzyku hospitalizacji z powodu CVD określonym z uwzględnieniem wyników badania [59], przy założeniu, że $P_5=0$.

W tabeli powyżej oraz na rysunku powyżej poszczególne prawdopodobieństwa oznaczają:

- P_1 dotyczy wystąpienia zgonu przed CVD,
- P_2, P_5 dotyczy wystąpienia hospitalizacji z powodu CVD,
- P_3, P_4 dotyczy wystąpienia zgonu wśród pacjentów z CVD.

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i efektów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz o informacje uzyskane w ramach przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa badania kwestionariuszowego wśród 5 ekspertów klinicznych (por. rozdział 13.1.).

Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w ramach leczenia w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Poprawność wykorzystanego w analizie modelu konsultowano z ekspertami klinicznymi (por. rozdział 13.1.) i statystykami niezwiązanymi z Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa. Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model Markowa został opracowany w skoroszytcie MS Excel[®] 2007 (model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications, VBA*).



3.6. Ocena wyników zdrowotnych

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego medycznych baz danych przygotowanego przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa [41].

Szczegółowe informacje dotyczące efektywności eksperymentalnej wnioskowanej technologii w odniesieniu do uwzględnionych w opracowaniu schematów opcjonalnych leczenia hipertensyjnego przedstawiono w przeprowadzonym przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. komandytowa przeglądzie systematycznym [41].

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwzględniono wyniki kliniczne określone w ramach analizy zgodnej z intencją leczenia (ITT/FAS). Przedstawione wyniki przypisano pacjentom z porównywanych grup od 2 cyklu (miesiąca) horyzontu czasowego niniejszej analizy, co odzwierciedla długość fazy randomizacji badań klinicznych [64], [65], [68].

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.6.2. Ryzyko występowania działań niepożądanych zastosowania porównywanych interwencji

W opracowaniu uwzględniono ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, których częstość okazała się istotnie różna pomiędzy porównywanymi grupami, na podstawie wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41].

Uwzględniono ryzyko występowania zaparć, nudności, wymiotów i hipokalcemii, czyli zdarzeń istotnie częściej występujących po zastosowaniu jednej z rozpatrywanych opcji terapeutycznej (np. jeżeli dla porównania LC i SH zaobserwowano istotne różnice w występowaniu danego działania niepożądanego również wyniki porównania LC vs. PBO uwzględniono w opracowaniu – takie postępowanie umożliwiło

przeprowadzenie porównania wszystkich interwencji jednocześnie; por. parametry od 15. do 26. z Tabela 9.).

Ryzyko bazowe wystąpienia zaparc, nudności, wymiotów i hipokalcemii w grupie placebo określono odpowiednio na podstawie (uwzględniono wszystkie źródła raportujące dane działanie niepożądane):

- meta-analzy proporcji ramion PBO badań [66], [104] (Cochrane Q test, $p = 0,3232$; model efektów stałych; parametr 15. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny),
- meta-analzy proporcji ramion PBO badań [66]-[68], [104] (Cochrane Q test, $p = 0,2427$; model efektów stałych; parametr 18. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny),
- meta-analzy proporcji ramion PBO badań [66]-[68], [104] (Cochrane Q test, $p = 0,2427$; model efektów stałych; parametr 21. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny) i
- meta-analzy proporcji ramion PBO badań [66], [104] (Cochrane Q test, $p = 0,0940$; model efektów losowych; parametr 24. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny).

Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaparc, nudności, wymiotów i iloraz szans (OR) wystąpienia hipokalcemii po zastosowaniu lantanu w miejsce placebo określono odpowiednio na podstawie:

- meta-analzy badań [66], [104] przedstawionej w [41] (parametr 16. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny),
- meta-analzy badań [66]-[68], [104] przedstawionej w [41] (parametr 19. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny),
- meta-analzy badań [66]-[68], [104] przedstawionej w [41] (parametr 22. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny) i
- meta-analzy badań [66], [104] przedstawionej w [41] (parametr 25. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny – uwzględniono wartość OR określonej z wykorzystaniem metody Peto [41]).

Ryzyko względne (RR) wystąpienia zaparc, nudności, wymiotów i hipokalcemii po zastosowaniu lantanu w miejsce sewelameru (wariant analizy wrażliwości uwzględniający różnice w efektywności LC i SH) określono odpowiednio na podstawie: wyników badania [63] (parametr 17. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny), wyników badania [69] (parametr 20. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny), wyników badania [69] (parametr 23. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny) oraz wyników badania [69] (parametr 26. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



zawierającego model decyzyjny) przedstawionych w przeglądzie systematycznym badań klinicznych [41].

Przy porównaniu lantanu z sewelamerem, tam gdzie było to możliwe, uwzględniono wyniki badania dla dłuższych okresów obserwacji [63]. Przy braku odpowiednich punktów końcowych w badaniu [63] uwzględniono wyniki dla krótszego okresu obserwacji, zgodnie z wynikami badania [69].

3.6.3. Wpływ rozpatrywanych stanów klinicznych na jakość życia pacjenta z analizowanej populacji

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

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012), oraz dodatkowo przeszukano zasoby DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat wpływu uwzględnionych stanów zdrowia (hiperfosfatemia, hiperkalcemia, choroba układu krążenia, choroba adynamiczna, obecność zwapnień naczyniowych, działania niepożądane: zaparcia, nudności lub wymioty^{††}) na jakość życia pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanego hemodializie lub dializie otrzewnowej oraz identyfikacji jakości życia pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.

^{††} pominięto bezobjawowe działania niepożądane (hipokalcemia)



[REDACTED]

[REDACTED]

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób i korekt. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie stan zdrowia (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012*).

Ponieważ w ramach wstępnego przeszukania medycznych baz danych odnaleziono 3 przeglądy systematyczne o wysokiej jakości dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji [53], [75], [76] zastosowano filtr daty publikacji umożliwiający odrzucenie rekordów uwzględnionych we wskazanych opracowaniach wtórnych.

Najnowszy przegląd systematyczny [53] opublikowany w 2012 zawierał wyniki przeszukania 12 medycznych baz danych (*Australian Digital Theses, British Library Electronic Digital Thesis Online Service [EThOS], Cinahl, Cochrane Database of Systematic Review, EconLit, Embase, Health Technology Assessment, Medline, NHS Economic Evaluation Database, PreMedline, ProQuest Dissertation and Theses, PsychInfo [1987-2009], Scopus, Thesis Canada Portal, Tufts Cost Effectiveness Analysis Register*) aktualne na dzień 1 grudnia 2010 roku. Tym samym w ramach

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



niniejszego przeglądu uwzględniono rekordy opublikowane po 1 grudnia 2010 roku (filtru nie stosowano w przypadku przeszukania Polskiej Bibliografii Lekarskiej, ze względu na fakt, iż część jej zasobów mogłaby być pominięta w przeszukaniu przedstawionym w [53]).

Również w przypadku Polskiej Bibliografii Lekarskiej nie stosowano ograniczeń związanych z metodą pomiaru mając na uwadze uzyskanie danych dotyczących populacji polskiej niezależnie od stopnia wiarygodności metody pomiaru.

Dodatkowo w ramach przeglądu włączono opracowania wtórne (analizy ekonomiczne) odnoszące się do analizowanego problemu zdrowotnego (zastosowanie lantanu w leczeniu hiperfosfatemii) niezależnie od daty publikacji, co wynika z konieczności przeprowadzenia walidacji konwergencji wyników niniejszego opracowania ekonomicznego oraz oceny założeń odnoszących się do jakości życia pacjentów z analizowanej populacji poczynionych w ramach opublikowanych analiz ekonomicznych.

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



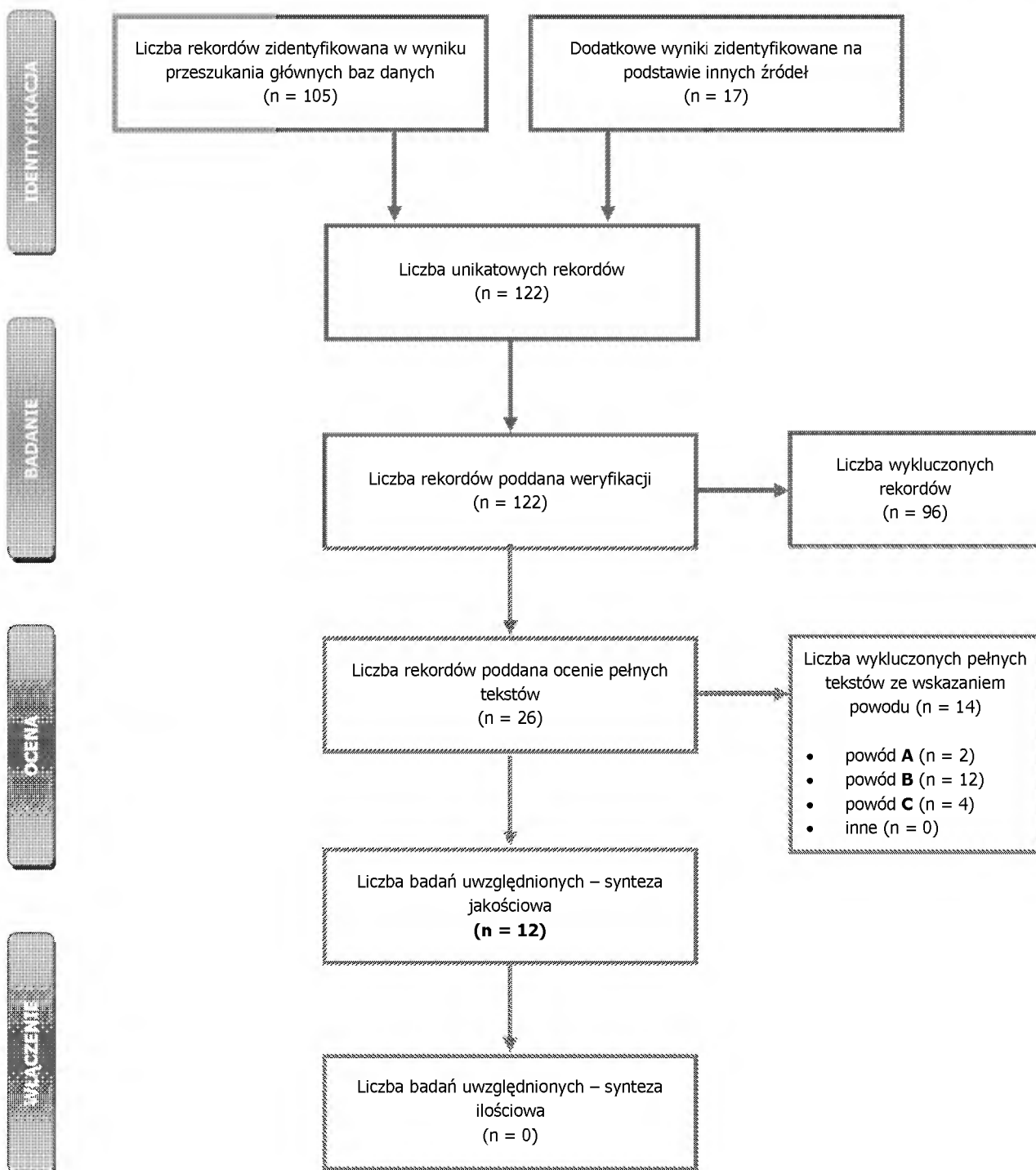
[Redacted text]

■	[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]		
[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]		

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[REDACTED]		
[REDACTED]		
[REDACTED]		■
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]		[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	■
[REDACTED]		[REDACTED]



Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). Szczegóły dotyczące powodów wykluczenia pełnych tekstów podano w tabeli przed diagramem.





[Redacted text block]

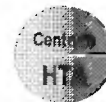
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Parametry dotyczące wpływu CVD lub wymiotów na jakość życia analizowanych pacjentów zdefiniowano jako wysokość utraty wagi użyteczności, czyli różnicę w wadze użyteczności pomiędzy pacjentami w rozpatrywanym stanie a pacjentami bez rozpatrywanego stanu klinicznego; na podstawie informacji przedstawionych w badaniach [56], [58], [60] określono okres występowania wymiotów (brak innych źródeł informacji w tym zakresie; por. parametr 10. z Tabela 9. oraz z arkusza „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny).

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany parametrów dotyczących jakości życia w zakresie 95% przedziału ufności (jednokierunkowa analiza wrażliwości), a także w ramach dwukierunkowej analizy skrajnych wartości.

W ramach analizy skrajnych wartości uwzględniono minimalną i maksymalną wartość parametru dotyczącego jakości życia zidentyfikowanego w ramach przeglądu (przy ocenie skrajnego zakresu uwzględniono nie tylko wartości średnie jakości życia raportowane w ramach poszczególnych badań, ale również cały zakres ich niepewności na poziomie 95% CI lub zakresu minimum-maksimum, w zależności co zostało przedstawione w badaniu).

W Tabeli 9. znajduje się podsumowanie oceny jakości życia uwzględnionej w niniejszym opracowaniu ze wskazaniem zarówno danych uwzględnionych w ramach analizy podstawowej jak i maksymalnego zakresu niepewności uwzględnionego w ramach analizy wrażliwości (parametry od 4. do 10.); szczegóły dotyczące przeprowadzonych kalkulacji i charakterystyki zidentyfikowanych źródeł przedstawiono w arkuszu „Przegląd QoL” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania.

3.7. Ocena kosztów

Celem analizy jest porównanie kosztów stosowania rozpatrywanych schematów leczenia odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i ze zwapnieniami naczyniowymi w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu Fosrenol® (lantan) w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w odniesieniu do stosowania uwzględnionych w opracowaniu komparatorów (sewelamer oraz placebo).

Analiza kosztów została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązującego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych, Narodowego

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



Funduszu Zdrowia) i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej: płatnika publicznego i świadczeniobiorcy).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [26] oraz koszt leków zgodny z obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wchodzącym w życie z dniem 1 maja 2013 roku [39].

Koszt farmakoterapii lekami nierefundowanymi został określony na podstawie danych zamieszczonych na portalu „Medycyna Praktyczna” [38].

[REDACTED]

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnianych w opracowaniu jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony w kosztach przedstawionych w niniejszym rozdziale przedstawiono w dołączonym modelu decyzyjnym (m.in. arkusze: „Badanie kwestionariuszowe”, „Wykaz leków” i „Koszty jednostkowe”).

3.7.1. Zasoby uwzględnione w opracowaniu

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjenta ze schyłkową niewydolnością nerek i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości w rozpatrywanych stanach klinicznych.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[REDACTED]

Cenę punktu rozliczeniowego za uwzględnione w opracowaniu świadczenia medyczne ustalono na podstawie Informatora o umowach zawartych na rok 2013 przez Oddziały Wojewódzkie Narodowego Funduszu Zdrowia ze świadczeniodawcami [24].

Oceny wysokości ceny punktu rozliczeniowego świadczeń z analizowanego zakresu (AOS, nefrologia) dokonano w oparciu o informacje uzyskane z Informatora o umowach zawartych przez poszczególne oddziały wojewódzkie NFZ ze świadczeniodawcami [24].

W obliczeniach uwzględniono dane 3 świadczeniodawców z każdego oddziału wojewódzkiego o najwyższej wartości "Sumarycznej kwoty zobowiązań" w ramach umów związanych z analizowanym produktem w 2013 roku.

Dysponując ww. danymi określono średnią cenę punktu rozliczeniowego ważoną liczbą kontraktu dla danego produktu. Ze względu na uwzględnienie z danego województwa po trzech świadczeniodawców z najwyższą kwotą zobowiązań wobec NFZ określony koszt punktu z dużym prawdopodobieństwem odzwierciedla średnie wartości obserwowane dla Polski.

Uwzględniony w niniejszej analizie koszt jednostek rozliczeniowych za świadczenia medyczne zawarto w tabeli poniżej.



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■
[REDACTED]	[REDACTED]	■	[REDACTED]	■

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[REDACTED]

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

[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 block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

*** [Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.7.3. Koszt leczenia działań niepożądanych

Koszt leczenia epizodów zaparc, nudności, wymiotów i hipokalcemii związanych z zastosowanym leczeniem określono na podstawie wyników badania kwestionariuszowego przeprowadzonego wśród 5 ekspertów klinicznych. Wszyscy eksperci wskazali, że w praktyce klinicznej wskazane działania niepożądane praktycznie nie występują, jeżeli występują to w stopniu zaawansowania nie

generującym dodatkowego kosztu zarówno z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy świadczeniobiorcy lub generują co najwyżej koszt dodatkowego świadczenia ambulatoryjnej opieki specjalistycznej [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.4. Koszt leczenia CVD

Większość ekspertów uczestniczących w badaniu kwestionariuszowym nie miała możliwości wskazania kosztu hospitalizacji z powodu CVD oraz dodatkowych kosztów opieki pacjentów z analizowanej populacji. Tylko jeden ekspert kliniczny (ekspert 5.) wskazał najczęstsze świadczenia szpitalne związane z wystąpieniem szeroko rozumianej choroby układu krążenia występujące u około 80% pacjentów poddawanych dializoterapii (grupa L81, rozpoznanie N18, po epizodzie dodatkowe koszty związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego i tyklopidyny). Na uwagę zasługuje, że informacje uzyskane od eksperta świadczą, iż w większości przypadków hospitalizacje z powodu CVD wśród pacjentów z analizowanej populacji nie dotyczą poważnych jednostek chorobowych jak ostry zespół wieńcowy, niewydolność serca, czy udar (maksymalnie kilka procent wśród wszystkich hospitalizacji z powodu CVD).

Przedstawione informacje zgodne są z wynikami badań epidemiologicznych. W badaniu [99] do najczęstszych rozpoznań z tego zakresu zakwalifikowano hiperwolemię, niewydolność serca, ból w klatce piersiowej czy chorobę naczyń obwodowych, czyli zdarzenia uwzględnione również w analizie przeżycia przedstawionej w badaniu [59] (informacje uwzględnione przy ocenie ryzyka wystąpienia hospitalizacji z powodu CVD).

Ustalony na tej podstawie koszt leczenia hospitalizacji z powodu CVD, a także koszt miesięcznej terapii pacjenta po CVD przedstawiono w Tabeli 9. oraz w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny (parametry 52-54).

Szczegóły kalkulacji zostały przedstawione w rozdziale 13.1. oraz arkuszu „Badanie kwestionariuszowe” modelu decyzyjnego dołączonego do niniejszego opracowania.



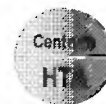
3.7.5. Koszt dializoterapii

Wszystkie 9 badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego baz danych, które zawierały informacje dotyczące uwzględnionych kategorii kosztu, pomijało koszt dializ w ramach analizy podstawowej [56]-[60], [91], [92], [94].

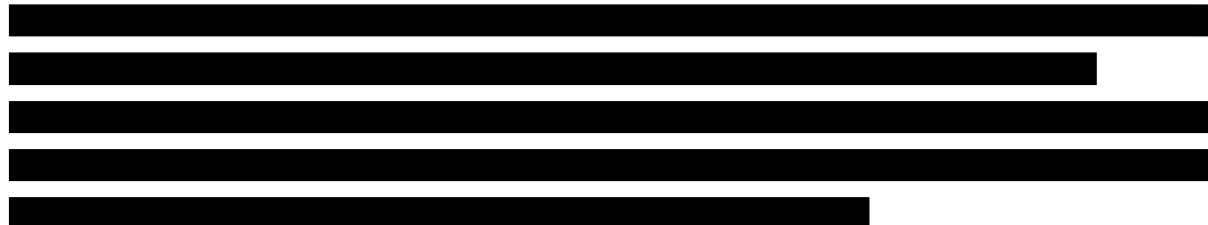
Zgodnie z analizą wszystkich aspektów związanych z rozważanym problemem decyzyjnym przeprowadzonym przez Grima i współpracowników na łamach *Pharmacoeconomics* [54], koszt dializ nie powinien zostać uwzględniony w ramach analizy ekonomicznej interwencji stosowanych w leczeniu hiperfosfatemii przede wszystkim z następujących powodów:

- oceniane interwencje nie wpływają na potrzebę przeprowadzenia dializoterapii i na tej podstawie, zgodnie w wytycznymi dla przeprowadzania ocen technologii medycznych (również Wytycznych AOTM: „W ekonomicznej analizie technologii medycznych należy uwzględniać tylko te koszty, które odpowiadają zasobom zużywanym podczas stosowania danej technologii w codziennej praktyce klinicznej” [1]) zalecających uwzględnienie wyłącznie kategorii kosztu związanego z kontekstem klinicznym, pominięcie tych kategorii kosztu w analizie ekonomicznej (analogicznie, przy interwencjach wpływających np. na liczbę wystąpień zapalenia płuc u zdrowych osób w podeszłym wieku nie uwzględnia się kosztów np. wystąpienia nowotworów, które poważnie zawyżyłyby koszty dalszej opieki takiej osoby),
- wysoki koszt dializ i wysoki współczynnik kosztów-użyteczności dla dializoterapii stanowi barierę decyzyjną dla nowych terapii stosowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji szczególnie, że stosowanie dializoterapii jest już akceptowalne ekonomicznie i nie wymaga ponownej oceny (uwzględnienie kosztu dializ może spowodować nierównomierne rozłożenie pozytywnych decyzji refundacyjnych dotyczących pacjentów poddawanych dializoterapii i pacjentów z innymi schorzeniami – brak nowych technologii wśród pacjentów poddawanych dializoterapii przekładający się na nierównomierny dostęp do nowych technologii medycznych, a więc niezgodne z prawem faworyzowanie pacjentów z chorobami niewymagającymi dializoterapii),
- aktualne wytyczne kliniczne i decyzje refundacyjne dotyczące porównywanych interwencji zalecają ich stosowanie wśród pacjentów poddawanych dializoterapii, czyli w praktyce zarówno decydenci jak i eksperci z dziedziny nefrologii biorą pod uwagę aspekt związany z wysokim kosztem dłuższego życia pacjentów z analizowanej populacji [54].

Mając powyższe na uwadze, identycznie jak w opublikowanych opracowaniach ekonomicznych [57], [58], [60], koszt dializ został uwzględniony jedynie w ramach analizy wrażliwości.



Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Raporcie o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce [70], w latach 2006 – 2009 średnio tylko 7% pacjentów poddawanych dializoterapii stosowało dializę otrzewnową.



3.8. Dyskontowanie

Ze względu na horyzont czasowy przekraczający 1 rok (por. rozdział 3.3.) w ramach analizy uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia, lat życia skorygowanych o jakość i liczby zdarzeń) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [34].

W ramach dwukierunkowej analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie:

- 5% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych oraz
- 0% dla wyników zdrowotnych i 5% dla kosztów [1].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano także zmienność rocznej stopy dyskontowej dla kosztów w zakresie $\pm 5\%$ wartości podstawowej (5%), a rocznej stopy dyskontowej dla efektów w zakresie od -3,5% do +1,5% wartości podstawowej (3,5%).



3.9. Metody analizy wrażliwości

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

Przeprowadzono jedno-, wielokierunkową (w tym wartości skrajnych), progową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

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

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dla kluczowych parametrów niepewnych przeprowadzono analizę progową pozwalającą ocenić zakres zmienności kluczowych parametrów przy braku zmiany wnioskowania w odniesieniu do analizy podstawowej (analizę progową przeprowadzono wyłącznie dla parametrów, dla których zaobserwowano zmianę wnioskowania w ramach analizy wrażliwości w testowanym zakresie zmienności).

Testowany w ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych przedstawiono w rozdziale 3.10. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach niniejszego opracowania.

Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości (w tym analizy wartości skrajnych) zdefiniowano w tabeli poniżej.



Tabela 8. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.

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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



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



3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

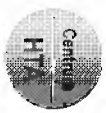
W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry uwzględnione w modelowaniu oraz zakresy zmienności tych parametrów (95% CI lub zakres minimum - maksimum) uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono rozkłady prawdopodobieństwa takie same jak przy kalkulacji 95% przedziału ufności dla parametrów niepewnych; wykaz rozkładów oraz ich parametry przedstawiono w skoroszycie dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszu „Parametry”. Poniżej przedstawiono wyłącznie informacje na temat średniej wartości, zakresu zmienności oraz źródła danych uwzględnionych w analizie podstawowej.

Przy parametryzacji rozkładów prawdopodobieństwa dla poszczególnych parametrów wykorzystano informacje przedstawione w następujących pozycjach źródłowych: [15], [16], [20].

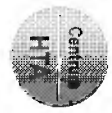
[Redacted table content]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



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

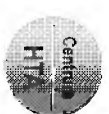
3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej





3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej

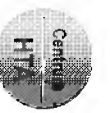
Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenoi[®] w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



■	█				█	█	█	█	█	█	█
-					█	█	█	█	█		
-					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█
■					█	█	█	█	█	█	█



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyń i naczyń włosych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.

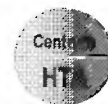


■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										
■										

3.10. Wykaz parametrów analizy ekonomicznej



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



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Wyniki analizy podstawowej

Zestawienie kosztów-konsekwencji zastosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] oraz opcjonalnych schematów leczenia odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów z analizowanej populacji, w horyzoncie trwania życia pacjenta oraz z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne przedstawiono w tabeli poniżej.



4.1. Wyniki analizy podstawowej



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwąznień naczyń w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.





[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[REDACTED]

4.2. Wyniki analizy wrażliwości

4.2.1. Jednokierunkowa i progowa analiza wrażliwości

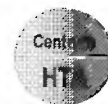
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4, ust 4 i ust 6 pkt 3^{†††} Rozporządzenia [34] [REDACTED]

[REDACTED]

W ramach przeprowadzonej jednokierunkowej analizy wrażliwości (testującej wpływ zmiany każdego parametru niepewnego z Tabela 9.; przeprowadzono 110 scenariuszy analizy wrażliwości dla 55 parametrów niepewnych) zidentyfikowano parametry o największym wpływie na wnioskowanie. W wyniku zmiany wartości wspomnianych parametrów w zdefiniowanym zakresie zmienności (95% CI lub zakres minimum-maksimum), zmianie uległo wnioskowanie z analizy podstawowej.

[REDACTED]

^{†††} w przypadku progowych cen zbytu netto podano wartość średniej redukcji dotyczącej każdej prezentacji ocenianego produktu; w celu określenia progowej wartości ceny zbytu netto danej prezentacji należy określić iloczyn: proponowanej ceny zbytu netto i wyrażenia(1 + progowa redukcja ceny wskazana w arkuszu „DSA”).



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.2.2. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości dotyczące kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4, ust 4 i ust 6 pkt 3⁺⁺⁺ Rozporządzenia [34]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

⁺⁺⁺ w przypadku progowych cen zbytu netto podano wartość średniej redukcji dotyczącej każdej prezentacji ocenianego produktu; w celu określenia progowej wartości ceny zbytu netto danej prezentacji należy określić iloczyn: proponowanej ceny zbytu netto i wyrażenia $(1 + \text{progowa redukcja ceny wskazana w arkuszu „DSA”})$.



[REDACTED]

4.2.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości i analiza wartości uzyskanych informacji I rzędu

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dotyczące zakresu zmienności wyników analizy podstawowej (kosztów całkowitych z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne, kosztów całkowitych z perspektywy płatnika publicznego, lat życia, lat życia skorygowanych o jakość, różnicy w przedstawionych punktach końcowych, wysokości bezwzględnych współczynników kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności z obydwu perspektyw ekonomicznych, wartości ICER, wartości ICUR oraz cen zbytu netto o których mowa w §5 ust 2 pkt 4, ust 4 i ust 6 pkt 3 Rozporządzenia [34])

[REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w zakresie oceny prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna przy zakładanym maksymalnym koszcie uzyskania jednostki dodatkowego efektu zdrowotnego przedstawiono w tabeli poniżej.



[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



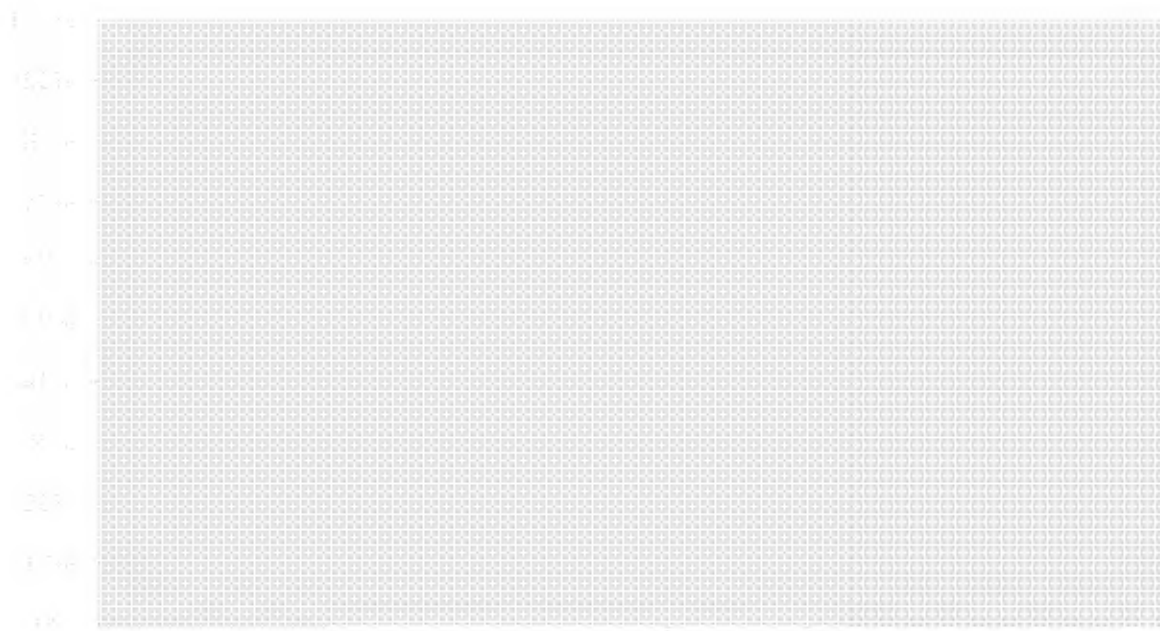
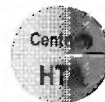
[REDACTED]

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

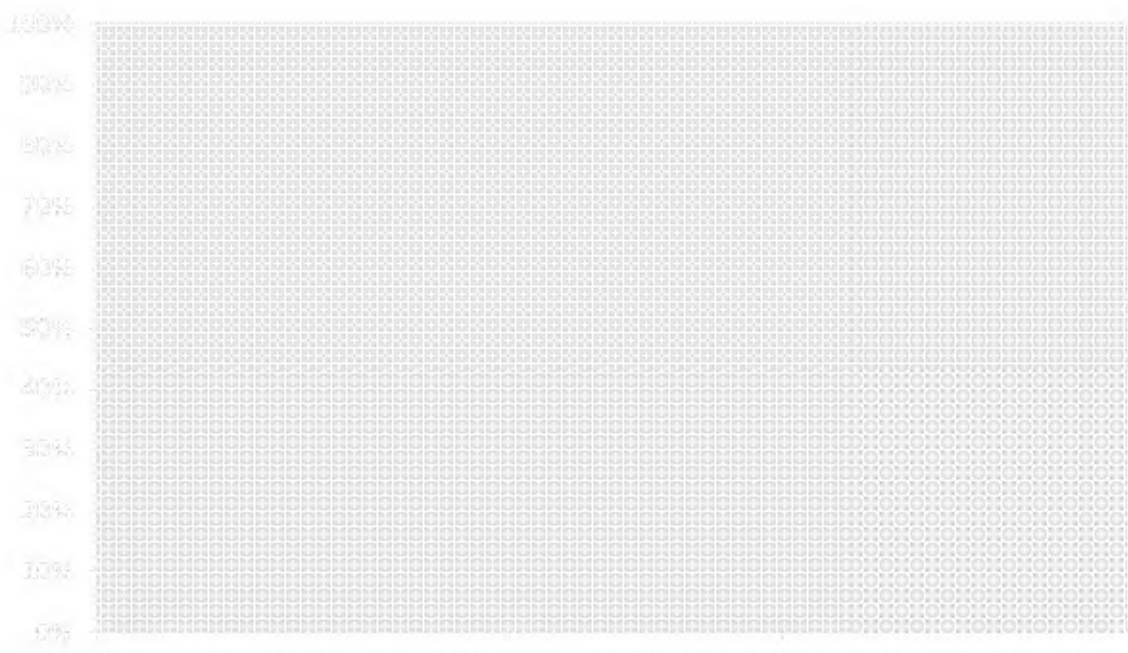
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Wykres 11. Zmiana wartości wskaźnika efektywności ekonomicznej w zależności od zmian w kosztach materiałów i robocizny. Składowe obciążenie publikacji jako kosztorysu materiałowego.



Wykres 12. Zmiana wartości wskaźnika efektywności ekonomicznej w zależności od zmian w kosztach materiałów i robocizny. Składowe obciążenie publikacji jako kosztorysu materiałowego.



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

6. Walidacja wyników niniejszego opracowania

6.1. Walidacja wewnętrzna

Skonstruowany na potrzeby analizy model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych; nie zaobserwowano również istotnych różnic w wynikach symulacji probabilistycznej analizy wrażliwości ($p > 0,05$). Kod programu analizowany był w poszukiwaniu błędów niezależnie przez 3 osoby.

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego. Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb), *NIHR Health Technology Assessment programme* (www.hta.ac.uk), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [23], Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (*Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012*) oraz dodatkowo przeszukano zasoby superbazy DIMDI (www.dimdi.de), portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych, w tym: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Anglia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, KCE (kce.fgov.be), Belgia oraz inne, zgodnie z informacjami na stronie www.ispor.org/htaroadmaps/.

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej (CUA, CEA, CMA, CBA itd., przede wszystkim analiz ekonomicznych o charakterystyce zgodnej z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania ocenianej interwencji (lantan); uwzględniono zarówno abstrakty konferencyjne jak i publikacje pełnotekstowe i raporty z oceny technologii medycznych,



- wtórne opracowania zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych źródeł pierwotnych, syntezę ilościową lub jakościową i/albo dodatkowe źródła informacji na temat samych kosztów lub zarówno kosztów jak i efektów klinicznych zastosowania porównywanych technologii medycznych,

[Redacted text]

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, opisu ograniczeń lub co najmniej syntezy jakościowej,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej, istotnie węższej populacji od wnioskowanej (np. osób z dodatkowymi chorobami współistniejącymi – cukrzycą, chorobą układu krążenia, itd.),
- analizy ekonomiczne nie uwzględniające wnioskowanej technologii,
- inne badania nie spełniające kryteriów analizy ekonomicznej (przede wszystkim nie przedstawiające kosztu porównywanych interwencji).

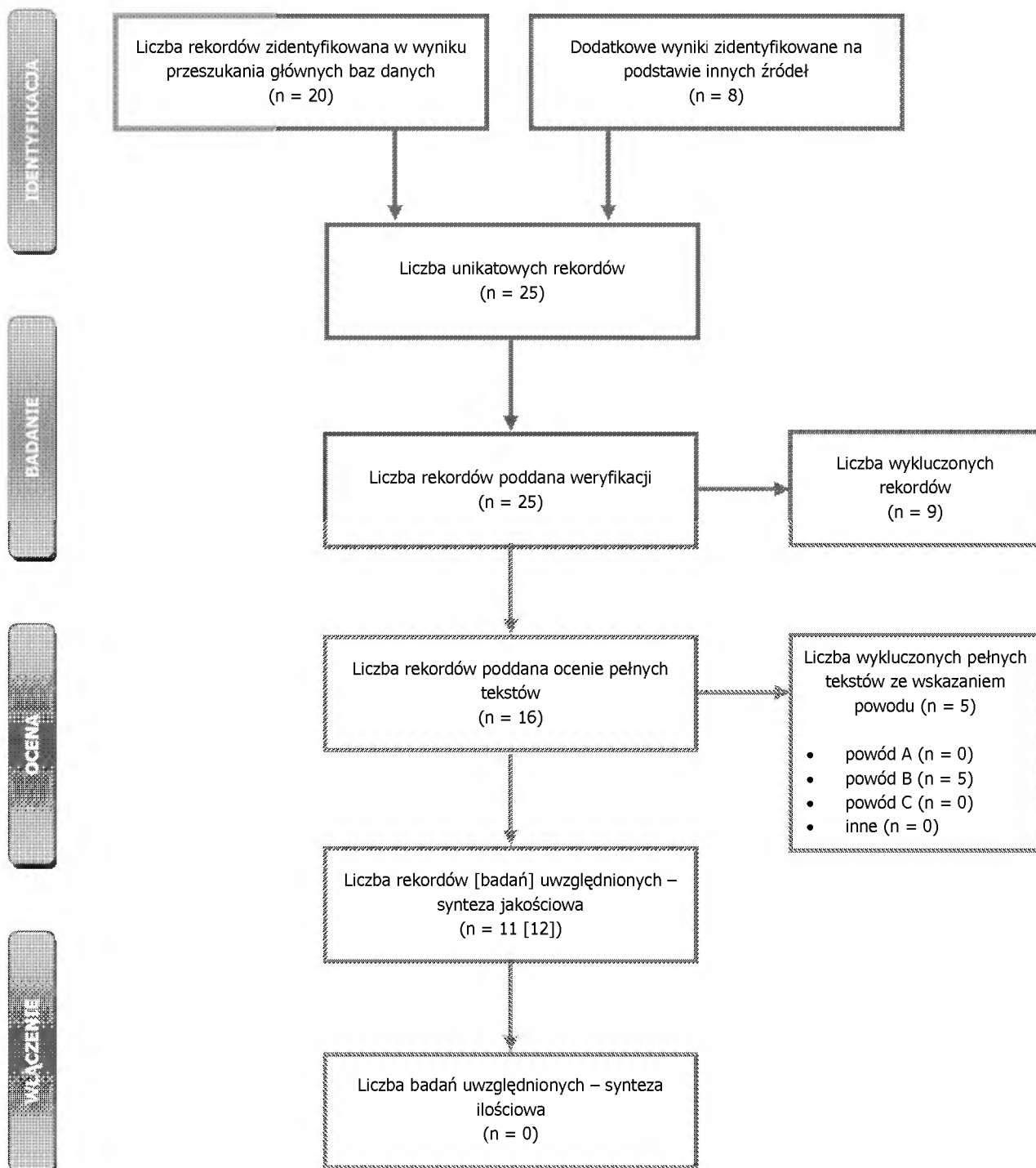
[Redacted text]

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim oraz polskim w przypadku bazy *Polska Bibliografia Lekarska 1991-2012*).

[Redacted text]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenoi® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwąplień naczyńniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.

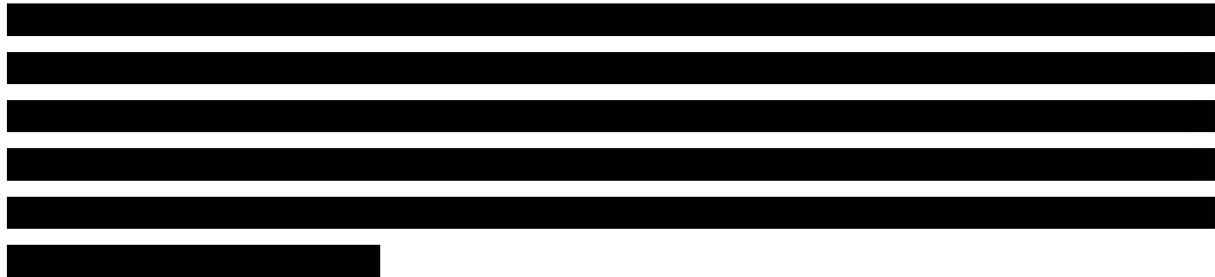




Rysunek 4. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja.



wtórne [94] zawiera zestawienie kosztów-konsekwencji z dwóch plakatów konferencyjnych (Keith, 2009 i Arenas, 2008). Tym samym w ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano 11 badań pierwotnych oraz jeden przegląd systematyczny (w sumie 12 badań) [88].



Skróconą charakterystykę, wyniki i wnioski ze zidentyfikowanych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

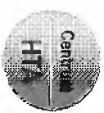
W arkuszu „Przegląd AE” skoroszytu dołączonego do niniejszego opracowania znajduje się tabela ekstrakcji danych z przedstawieniem szczegółowych założeń, wyników i wniosków wszystkich odnalezionych źródeł.

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenoi® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwąplień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



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

6.2. Ocena konwergencji wyników niniejszej analizy z wynikami analogicznych porównań ekonomicznych



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenoi® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



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



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenoi® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



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



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

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenoi® w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwąpień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



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



6.3. Walidacja zewnętrzna

Mając na uwadze walidację zewnętrzną wyników niniejszej analizy przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia informacji epidemiologicznych/klinicznych mogących posłużyć do oceny wyników przeprowadzonego modelowania (przeszukano zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej, MEDLINE i EMBASE z uwzględnieniem wyrażań związanych z wynikami zdrowotnymi pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku w Polsce).

Nie odnaleziono żadnych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy.



7. Dyskusja

Przedmiotem opracowania jest stosowanie produktu Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych dializoterapii i z obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu choroby adynamicznej kości.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono modelowanie uwzględniające wpływ porównywanych interwencji na poziom fosforu w surowicy i korelacje tego punktu z przeżyciem wolnym od hospitalizacji z powodu CVD oraz przeżyciem całkowitym.

[Redacted text block]



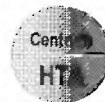
[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza SWOT (ang. *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats*; Mocne Strony, Słabe Strony, Szanse, Zagrożenia) uwzględniająca przedstawione w niniejszej analizie ekonomicznej aspekty dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Fosrenol® została przedstawiona w tabeli poniżej.



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



8. Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

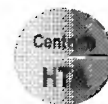
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

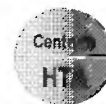


[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]



9. Bibliografia

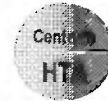
- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych. Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 roku. www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2010/Zarządzenie_Nr_1.pdf (dostęp: maj 2013).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Tan-Torres Edejer T et al.: Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis. World Health Organization Publications. Geneva, 2003.
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [14] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon- β and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [15] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [16] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [17] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [18] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [19] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [20] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [21] Łanda K (red.): Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku.
- [22] Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.



- [23] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: maj 2013).
- [24] Informacje o zawartych umowach przez Wojewódzkie Oddziały NFZ w 2013 roku, <http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=19&artnr=1483> (ostatnia aktualizacja: maj 2013).
- [25] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [26] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [27] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: maj 2013).
- [28] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012. Oslo, 2011.
- [29] Komunikat DGL z 24 kwietnia 2013 roku. Kwoty refundacji i liczba zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń 2013 r., www.nfz.gov.pl.
- [30] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 29/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 maja 2013 r., www.nfz.gov.pl.
- [31] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe) Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r., www.nfz.gov.pl.
- [32] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 kwietnia 2013 r., www.nfz.gov.pl.
- [33] Wykaz programów zdrowotnych (lekowych). Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 19/2013/DGL Prezesa NFZ z dnia 15 maja 2013 r., www.nfz.gov.pl.
- [34] Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2012 r. poz. 388).
- [35] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2012 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2008–2010. M.P. 2012 nr 0 poz. 836.
- [36] Charakterystyka Produktu Leczniczego Fosrenol. Materiał dostarczony przez Zamawiającego.
- [37] Charakterystyka Produktu Leczniczego Renagel. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000254/WC500052257.pdf.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu Medycyna Praktyczna, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: maj 2013).
- [39] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. (Dz. Urz.13.17).
- [40] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza problemu decyzyjnego pod tytułem „Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (osoby, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości)”. Kraków, czerwiec 2013 rok.
- [41] Przeprowadzony przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. przegląd systematyczny badań klinicznych pod tytułem "Analiza kliniczna produktu leczniczego Fosrenol[®] (węglan lantanu) stosowanego w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów z



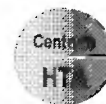
- przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, u których wystąpiły zwapnienia naczyniowe w przebiegu adynamicznej choroby kości, w porównaniu do chlorowodoru selenameru i placebo". Kraków, maj 2013 roku.
- [42] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817.
- [43] Komunikaty Agencji Oceny Technologii Medycznych z 13 listopada 2012 roku w sprawie obowiązującej wysokości proggu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, <http://aotm.gov.pl/index.php?id=677> (ostatni dostęp: maj 2013).
- [44] Katalog zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK). Załącznik nr 1 część b do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [45] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik nr 5 część a do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [46] Katalog specjalistycznych świadczeń odrębnych. Załącznik nr 5 część b do zarządzenia Nr 71/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 listopada 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- [47] Materiały informacyjne ze spotkania, które odbyło się dnia 27 września 2012 r., część 4. Profilaktyka i ambulatoryjna opieka specjalistyczna. <http://www.nfz-bialystok.pl/upload.php?kat=o&r=2012&artnr=1341&plik=4> PREZENTACJA PRO AOS.pdf.
- [48] Zarządzenie Nr 3/2013/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego 2013 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [49] Katalog grup. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [50] Katalog świadczeń do sumowania. Załącznik nr 3 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne.
- [51] Katalog świadczeń odrębnych. Załącznik nr 2 do Zarządzenia Nr 90/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne oraz zarządzenie zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne
- [52] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 89/2012/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 8 grudnia 2012 r.
- [53] Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. PLoS Med. 2012 Sep;9(9):e1001307. doi: 10.1371/journal.pmed.1001307. Epub 2012 Sep 11.
- [54] Grima DT, Bernard LM, Dunn ES, McFarlane PA, Mendelsohn DC. Cost-effectiveness analysis of therapies for chronic kidney disease patients on dialysis: a case for excluding dialysis costs. Pharmacoeconomics. 2012 Nov 1;30(11):981-9. doi: 10.2165/11599390-000000000-00000.
- [55] Ling-Hsiang Chuang, and Sarah J. Whitehead. Mapping for economic evaluation. British Medical Bulletin 2011; 1–15.



- [56] Brennan A, Akehurst R, Davis S, Sakai H, Abbott V. The cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease. *Value Health*. 2007 Jan-Feb;10(1):32-41..
- [57] Goto S, Komaba H, Moriwaki K, Fujimori A, Shibuya K, Nishioka M, Kim JI, Yoshiya K, Shin J, Hasegawa H, Taniguchi M, Fujii H, Nishi S, Kamae I, Fukagawa M. Clinical efficacy and cost-effectiveness of lanthanum carbonate as second-line therapy in hemodialysis patients in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun;6(6):1375-84. doi: 10.2215/CJN.08841010. Epub 2011 May 5.
- [58] Vegter S, Tolley K, Keith MS, Postma MJ. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease before and during dialysis. *Value Health*. 2011 Sep-Oct;14(6):852-8. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.005. Epub 2011 Jun 23.
- [59] Park H, Rascati KL, Keith MS, Hodgkins P, Smyth M, Goldsmith D, Akehurst R. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate versus sevelamer hydrochloride for the treatment of hyperphosphatemia in patients with end-stage renal disease: a US payer perspective. *Value Health*. 2011 Dec;14(8):1002-9. doi: 10.1016/j.jval.2011.05.043. Epub 2011 Jul 28.
- [60] Vegter S, Tolley K, Keith MS, Lok CE, Soroka SD, Morton AR. Cost-effectiveness of lanthanum carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in dialysis patients: a Canadian payer perspective. *Clin Ther*. 2012 Jul;34(7):1531-43. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.006. Epub 2012 Jun 27.
- [61] Abramowitz M, Muntner P, Coco M, Southern W, Lotwin I, Hostetter TH, Melamed ML. Serum alkaline phosphatase and phosphate and risk of mortality and hospitalization. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jun;5(6):1064-71. doi: 10.2215/CJN.08621209. Epub 2010 Apr 8.
- [62] Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):520-8. Epub 2004 Dec 22.
- [63] Kasai S, Sato K, Murata Y i wsp. Randomized Crossover Study of the Efficacy and Safety of Sevelamer Hydrochloride and Lanthanum Carbonate in Japanese Patients Undergoing Hemodialysis Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16(4):341-349.
- [64] Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(4):775-782.
- [65] Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol*. 2005; 63(6):461-470.
- [66] Shigematsu T, Sakai T, Iwasaki M i wsp. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2008; 12(1):55-61.
- [67] Finn WF, Joy MS, Hladik G. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin Nephrol*. 2004; 62(3):193-201.
- [68] Joy MS, Finn WF on behalf of the LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(1):96-107.
- [69] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00441545?term=%28Fosrenol+OR+lanthanum+carbonate%29&rank=11>, maj 2013
- [70] Rutkowski B. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2009. Polski Rejestr Nefrologiczny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Gdańsk, 2012 rok.
- [71] Kimata N, Albert JM, Akiba T, Yamazaki S, Kawaguchi T, Fukuhara S, Akizawa T, Saito A, Asano Y, Kurokawa K, Pisoni RL, Port FK. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int*. 2007 Jul;11(3):340-8.



- [72] Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, Young EW, Akizawa T, Akiba T, Pisoni RL, Robinson BM, Port FK. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008 Sep;52(3):519-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.020. Epub 2008 Jun 2.
- [73] Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):185-97. Epub 2009 Apr 8.
- [74] PharmaExpert - podsumowanie rynku aptecznego za grudzień 2012. http://nia.org.pl/dat/attach/867_barometr_pharmaexpertania201212.pdf (dostęp: maj 2013).
- [75] Spiegel BM, Melmed G, Robbins S, Esrailian E. Biomarkers and health-related quality of life in end-stage renal disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Nov;3(6):1759-68. doi: 10.2215/CJN.00820208. Epub 2008 Oct 1.
- [76] Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2008 Jul-Aug;11(4):733-41. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00308.x. Epub 2008 Jan 8.
- [77] Wong G., Howard K., Chapman J., Chadban S., Pollock C., Phoon R., Snelling P., Tong A., Salkeld G., Webster A. and Craig J. Quality of life of people with chronic kidney disease (CKD) and cancer (QUICK) study. *Nephrology* 2010 15 SUPPL. 4 (33). Abstrakt konferencyjny.
- [78] Pagels AA, Söderkvist BK, Medin C, Hylander B, Heiwe S. Health-related quality of life in different stages of chronic kidney disease and at initiation of dialysis treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2012 Jun 18;10:71. doi: 10.1186/1477-7525-10-71.
- [79] Sakthong P, Kasemsup V. Health utility measured with EQ-5D in Thai patients undergoing peritoneal dialysis. *Value Health.* 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S79-84. doi: 10.1016/j.jval.2011.11.005.
- [80] Wong G, Howard K, Chapman J, Pollock C, Chadban S, Salkeld G, Tong A, Williams N, Webster A, Craig JC. How do people with chronic kidney disease value cancer-related quality of life? *Nephrology (Carlton).* 2012 Jan;17(1):32-41. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01531.x.
- [81] Rutkowski B. i wsp. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2007. Polski Rejestr Nefrologiczny Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. Gdańsk, 2009 rok.
- [82] Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleggem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, Backs W, Jamar R, Vosskuhler A. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(1):c8-19. Epub 2005 Apr 4.
- [83] Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD006023. doi: 10.1002/14651858.CD006023.pub2.
- [84] Jaroszyński A i Jaroszyńska A. Kalcyfikacja naczyń wieńcowych u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek. *Choroby Serca i Naczyń* 2011, 8 (3), 139–143.
- [85] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2012 r. w sprawie leków, które mogą być traktowane jako surowce farmaceutyczne przy sporządzaniu leków recepturowych. *Dz.U.* 2012 nr 0 poz. 1259.
- [86] Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2012 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2013 r. *Dz.U.* 2012 nr 0 poz. 1026.
- [87] Nowak Zbigniew, Baczyński Daniel, Kade Grzegorz, Saracyn Marek, Wesołowski Piotr, Konieczna Maria, Wańkiewicz Zofia. Węglan lantanu w hiperfosfatemii u chorych dializowanych - doświadczenia własne. *Lek. Wojsk.* 2010; 88 (4) s.367-372
- [88] Brunner-Ziegler S; Fröschl B; Hiebinger C; Wimmer A; Zsifkovits J. Effektivität und Kosteneffizienz von Phosphatbindern in der Dialyse; Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis. *Schriftenreihe Health Technology Assessment VOL: 87 (1. Auflage) /2009/.* http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta236_bericht_de.pdf



- [89] Brennan, Alan; Wilson, Rosamund; Davis, Sarah; et al. Economic evaluation of the use of lanthanum carbonate from an Australian perspective. NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION Volume: 22 Supplement: 6 Pages: 186-186,2007.
- [90] Lanthanum carbonate hydrate, chewable tablet, 500 mg, 750 mg and 1000 mg. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/16DA2DDA8FB16FB7CA25756A000CE178/\\$File/pbac-psd-lanthanum%20carbonate-nov08.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/16DA2DDA8FB16FB7CA25756A000CE178/$File/pbac-psd-lanthanum%20carbonate-nov08.pdf)
- [91] CEDAC Final Recommendation and reasons. http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Fosrenol_February-29-2008.pdf
- [92] Lanthanum carbonate 500, 750, 1000mg No. (286/06) Scottish Medicines Consortium. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/lanthanum_carbonate_Fosrenol_FINAL_Amended_April_2007_for_website.pdf.
- [93] NFZ Statystyka JGP za lata 2009 - 2011. <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/Start.aspx>.
- [94] Mario Eandi. Clinical and pharmaco-economic profile of lanthanum carbonate treatment of hyperphosphataemia in chronic renal dialysis patients. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, Vol 11, No 1 (2010): 13-26.
- [95] Shigematsu T, Nakashima Y, Ohya M, Tatsuta K, Koreeda D, Yoshimoto W, Yamanaka S, Sakaguchi T, Hanba Y, Mima T, Negi S. The management of hyperphosphatemia by lanthanum carbonate in chronic kidney disease patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012;5:81-9. doi: 10.2147/IJNRD.S15466. Epub 2012 May 29.
- [96] Wilson R, Zhang P, Smyth M, Pratt R. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy. *Curr Med Res Opin.* 2009 Dec;25(12):3021-8. doi: 10.1185/03007990903399398.
- [97] Braun J, Asmus HG, Holzer H, Brunkhorst R, Krause R, Schulz W, Neumayer HH, Raggi P, Bommer J. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate--phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol.* 2004 Aug;62(2):104-15.
- [99] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Aug;15(8):2208-18.
- [100] Combe C, Albert JM, Bragg-Gresham JL, Andreucci VE, Disney A, Fukuhara S, Goodkin DA, Gillespie BW, Saito A, Jadoul M, Pisoni RL. The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2009 Oct;54(4):680-92. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.035. Epub 2009 Jul 19.
- [101] Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, Fouque D; au nom des investigateurs de l'étude ARNOS. [Higher dialysate calcium is not associated with mortality in hemodialysis patients: Results from the French ARNOS study.] *Nephrol Ther.* 2012 Sep 27. pii: S1769-7255(12)00503-2. doi: 10.1016/j.nephro.2012.08.003.
- [102] Nakai S, Akiba T, Kazama J, Yokoyama K, Fukagawa M, Tominaga Y, Iseki K, Tsubakihara Y; Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial.* 2008 Feb;12(1):49-54. doi: 10.1111/j.1744-9987.2007.00540.x.
- [103] Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, Jadoul M. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004 Nov;44(5 Suppl 2):34-8.
- [104] Xu J, Zhang YX, Yu XQ i wsp. Lanthanum carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in CKD 5D: multicenter, double blind, randomized, controlled trial in mainland China. *BMC Nephrol.* 2013; 14:29
- [105] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. sp. k. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i świadczeniobiorcy decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu Fosrenol® w leczeniu opornej hiperfosfatemii w ramach programu lekowego wśród pacjentów ze schyłkową

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



niewydolność nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu adynamicznej choroby kości w warunkach polskich”, Kraków, czerwiec 2013 roku.

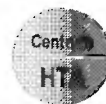
10. Spis tabel

Tabela 1. Opis stanów uwzględnionych w niniejszym opracowaniu.	37
Tabela 2. Ogólna macierz przejść między stanami.	38
Tabela 3. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądów baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data przeglądu: 03.06.2013).	45
Tabela 4. Koszt punktu za świadczenia medyczne.	53
Tabela 5. Wycena punktowa świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	54
Tabela 6. Koszty jednostkowe związane z podawaniem leków uwzględnionych w opracowaniu.	55
Tabela 7. Uwzględnione w opracowaniu ceny Fosrenol [®]	56
Tabela 8. Scenariusze wielokierunkowej analizy wrażliwości.	63
Tabela 9. Parametry modelowania.	66
Tabela 10. Wyniki analizy ekonomicznej; zestawienie kosztów-konsekwencji.	79
Tabela 11. Progowe ceny zbytu netto określone dla analizy podstawowej.	82
Tabela 12. Progowa wartość parametrów dla wnioskowania opartego na ICUR lub koszcie inkrementalnym w przypadku braku różnic w efektach (zmiana INMB przy WTP za QALY).	86
Tabela 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności ocenianej technologii lekowej w odniesieniu do komparatora.	89
Tabela 14. Wyniki analizy wartości uzyskanych informacji.	90
Tabela 15. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację opublikowanych analiz ekonomicznych (03.06.2013).	96
Tabela 16. Charakterystyka i wyniki odnalezionych opracowań ekonomicznych.	100
Tabela 17. Analiza SWOT.	112
Tabela 18. Informacje na temat respondentów badania kwestionariuszowego.	127
Tabela 19. Kwestionariusz wykorzystany części pierwszej badania.	128
Tabela 20. Kwestionariusz wykorzystany części drugiej badania.	129



11. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat porównywanych strategii leczenia odpornej hiperfosfatemii.....	33
Rysunek 2. Schemat modelu decyzyjnego wykorzystanego w opracowaniu. * uwzględniono również obecność CVD u pacjentów rozpoczynających leczenie odpornej hiperfosfatemii.....	36
Rysunek 3. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany diagram PRISMA). Szczegóły dotyczące powodów wykluczenia pełnych tekstów podano w tabeli przed diagramem.....	47
Rysunek 4. Diagram selekcji umożliwiający identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (zmodyfikowany diagram PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja.	98
Rysunek 5. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.	141



12. Spis wykresów

Wykres 1. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego.....	91
Wykres 2. Krzywa akceptowalności kosztowej-użyteczności z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne.....	91

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol® w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenoi[®] w leczeniu opornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



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



[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		
[redacted]	[redacted]		



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



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Fosrenol[®] w leczeniu odpornej hiperfosfatemii wśród pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w programie hemodializy i dializy otrzewnowej i obecnością zwapnień naczyniowych w przebiegu dynamicznej choroby kości w warunkach polskich.



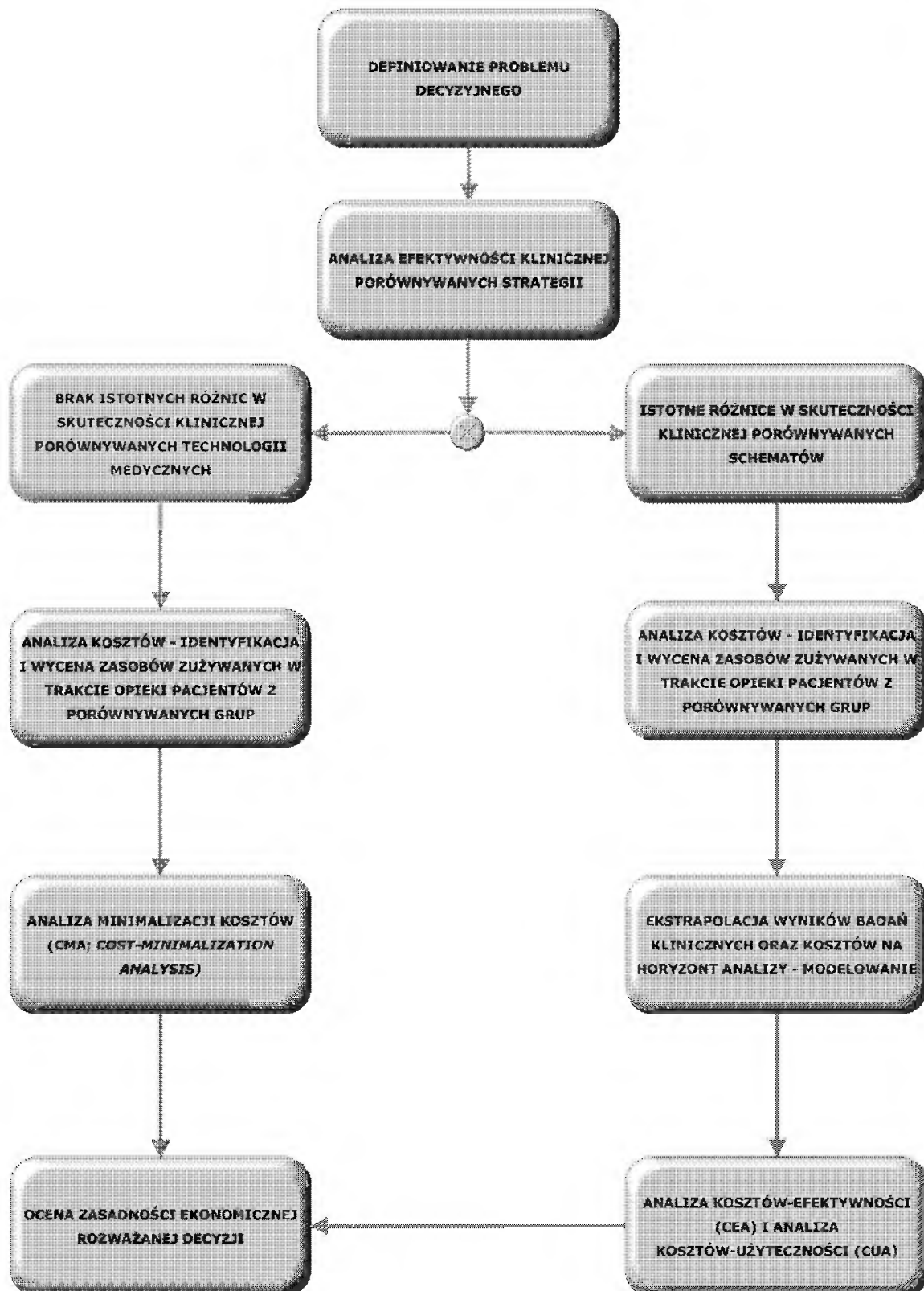
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Rysunek 5. Ogólny schemat procesu decyzyjnego.



13.2.1. Analiza kosztów-użyteczności

Analiza kosztów-efektywności ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem - innym, w celu uzyskania dodatkowej korzyści klinicznej. W analizie kosztów-efektywności jednostką wyniku jest efektywność, a miarą efektywności są zyskane lata życia (ang. *Life Years Gained*; LYG); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER).

Specyficznym rodzajem analizy kosztów-efektywności jest analiza kosztów-użyteczności, w której jednostką wyniku jest użyteczność, a miarą użyteczności są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*; QALY); celem opracowania jest obliczenie kosztu marginalnego, związanego z uzyskaniem dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku przeciętnego pacjenta (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Analizę ekonomiczną przeprowadza się w celu określenia kosztu marginalnego pacjentów z rozpatrywanej populacji w przeliczeniu na zyskany rok życia (ang. *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*; ICER) lub zyskany rok życia skorygowany o jakość (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*; ICUR).

Technologię medyczną uznaje się za opłacalną lub kosztowo-użyteczną, jeżeli inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego (QALY), w wyniku zastąpienia komparatora przez oceniany schemat, jest niższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest wyższy w grupie oceniają interwencji) lub wyższy od progu opłacalności (jeżeli efekt kliniczny jest niższy w grupie oceniają interwencji) [3].

Matematycznie warunek kosztowej-użyteczności można przedstawić w formie:

$$\text{jeżeli } \Delta E > 0 \text{ to ICUR} = \Delta C / \Delta E < \lambda$$

$$\text{jeżeli } \Delta E < 0 \text{ to ICUR} = \Delta C / \Delta E > \lambda$$

gdzie:

ICUR – inkrementalny koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków [26] wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca. Zgodnie z ustawą z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto [42] Prezes Głównego Urzędu Statystycznego oblicza średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

$$INMB = \Delta E \times \lambda - \Delta C$$

gdzie:

INMB – inkrementalny współczynnik monetarnej korzyści netto,

ΔE – różnica w efektach zdrowotnych porównywanych technologii medycznych (QALY),

ΔC – różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych,

λ - próg opłacalności.

Wartość INMB wyższa od 0 sugeruje kosztową-użyteczność ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora ze wskazanej perspektywy ekonomicznej.

Na podstawie wartości parametru INMB w ramach probabilistycznej analizy określono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia, że oceniana interwencja jest kosztowo-użyteczna w odniesieniu do komparatora. Takie podejście ma tą przewagę nad oceną ICUR, iż w przypadku QALYG = 0 nadal istnieje rozwiązanie dla oceny zasadności ekonomicznej stosowania ocenianej interwencji w miejsce komparatora.



13.2.2. Analiza wartości uzyskanych informacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

$$EVPI = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (\max(NMB_{i,n}) - NMB_n^{i=1})$$

gdzie:

EVPI - oczekiwana wartość pełnej informacji wyboru strategii 1 ($i=1$),

N - liczba etapów symulacji,

i - numer strategii,

$NMB_n^{i=1}$ - współczynnik korzyści monetarnej netto n-tego etapu symulacji dla porównania strategii nr 1 ($i=1$),

$\max(NMB_{i,n})$ - maksymalna wartość NMB n-tego etapu symulacji (dla $i=1$ lub $i=2$)

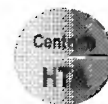
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.2.3. Analiza minimalizacji kosztów

Przy braku istotnej różnicy odnośnie parametrów skuteczności klinicznej stosowania porównywanych opcji terapeutycznych istnieją warunki do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów. Analiza minimalizacji kosztów ma za zadanie wykazać skalę dodatkowych nakładów finansowych lub



uzyskanych oszczędności wynikających z zastąpienia jednego sposobu postępowania z pacjentem innym, w przypadku zbliżonej skuteczności klinicznej.

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analiza finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.