



IGNORANTIA NOCET

Evrenzo[®] (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.0

Wykonawca:
MAHTA Sp. z o.o.
ul. Modra 90/111
02 - 661 Warszawa
Tel. biuro: +48 533 399 146
E-mail: biuro@mahta.pl

Przygotowano dla:
Astellas Pharma Sp. z o. o.

Warszawa, 18.05.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

tel.: +48 602 10 44 55
cezary.pruszko@mahta.pl

Michał Jachimowicz

tel.: +48 608 555 595
michal.jachimowicz@mahta.pl

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

zarejestrowana w Sądzie
Rejonowym dla m.st. Warszawy,
XIII Wydział Gospodarczy
Krajowego Rejestru Sądowego

KRS: 0000331173
NIP: 521-352-90-98
REGON: 141874221

Kapitał zakładowy:
5 000,00 PLN
opłacony w pełnej wysokości

nr rachunku bankowego:
mBank
35 1140 2017 0000 4702 1008 6223

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Koncepcja analizy; ⊗ Kontrola jakości; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Modelowanie; ⊗ Wnioski i dyskusja; ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Opracowanie wyników; ⊗ Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; ⊗ Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; ⊗ Analiza wrażliwości; ⊗ Analiza kosztów; ⊗ Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia i innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z procedurami firmy MAHTA Sp. z o.o. raport został poddany wewnętrznej kontroli jakości, korekcie językowej oraz kontroli merytorycznej przez Cezarego Prusko i Michała Jachimowicza.

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Astellas Pharma Sp. z o. o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
6. Technika analityczna.....	19
7. Modelowanie.....	21
7.1. Struktura modelu.....	21
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu	25
7.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu	25
7.2.2. Prawdopodobieństwo przechodzenia między stanami zdrowia	29
7.2.3. Czas do dializoterapii	32
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	36
7.4. Horyzont czasowy w modelu	44
7.5. Dyskontowanie.....	46
8. Analiza kosztów.....	46

8.1. Koszt leków	47
8.1.1. Dawkowanie leków	48
8.1.2. Ceny leków	54
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	56
8.2. Koszty przepisania i podania leków	57
8.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	58
8.4. Koszty leczenia wspomagającego	62
8.4.1. Przetoczenie preparatów krwi	62
8.4.1. Suplementacja żelaza	63
8.5. Całkowity koszt różniący	64
9. Założenia i dane wejściowe	65
10. Wyniki analizy	72
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	72
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	73
10.3. Analiza CUR	76
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	77
11.1. Analiza wartości skrajnych	78
11.2. Analiza scenariuszy	83
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	97
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	99
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	100

13. Walidacja modelu	102
13.1. Walidacja wewnętrzna.....	102
13.2. Walidacja konwergencji.....	104
13.3. Walidacja zewnętrzna	105
14. Ograniczenia i założenia	107
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	108
16. Dyskusja	109
17. Załączniki	110
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	110
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	111
17.1.2. Strategia wyszukiwania	111
17.1.3. Selekcja badań.....	112
17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	114
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	114
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	115
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	116
17.2.2. Strategia wyszukiwania	116
17.2.3. Selekcja badań.....	117
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	119

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	119
17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	120
17.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	121
18. Spis tabel	124
19. Spis rysunków	128
20. Bibliografia.....	129

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> – kryterium informacyjne Akaike
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b/d	brak danych
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> – Bayesowskie kryterium informacyjne
BSA	ang. <i>body surface area</i> – parametr wskazujący odsetek powierzchni skóry zajętej chorobą
BSC	ang. <i>best supportive care</i> – najlepsze leczenie wspomagające, terapia paliatywna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
CEAR	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> – baza danych dotyczących analiz kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CUR	ang. <i>cost-utility ratio</i> – współczynnik kosztów-użyteczności
DAR	darbepoetyna
DCE	ang. <i>Discrete Choice Experiment</i> – badanie wyboru dyskretnego
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowy dawka leku
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group performance status</i> – skala sprawności według <i>Wschodniej Kooperatywnej Grupy Onkologicznej</i> pozwalająca określić stan ogólny oraz jakość życia chorego na chorobę nowotworową
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków, dawniej używanym skrótem jest EMEA
EPO	epoetyna alfa
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
ESA	ang. <i>erythropoiesis stimulating agents</i> - czynniki pobudzające erytropoezę
EUR	euro
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Skrót	Rozwinięcie
GBP	ang. <i>British Pound</i> – funty brytyjskie
GFR	ang. <i>glomerular filtration rate</i> – współczynnik przesączania kłębuszkowego
GUS	Główny Urząd Statystyczny
Hb	hemoglobina
HIF-PHI	ang. <i>hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor</i> – inhibitory hydroksylazy prolinowej czynników indukowanych niedotlenieniem
HIFs	ang. <i>hypoxia-inducible factors</i> – czynniki indukowane niedotlenieniem
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
i.v.	łac. <i>intravenous</i> – dożylnie
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – dane jednostkowe pacjenta
IS	istotność statystyczna
JGP	Jednolite Grupy Pacjentów
KM	Kaplana-Meiera
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> - lipoproteina o niskiej gęstości
m.c.	masa ciała
MI	ang. <i>myocardial infarction</i> – zawał mięśnia sercowego
MRI	ang. <i>magnetic resonance imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NDD	ang. <i>non-dialysis dependent</i> – chorzy niedializowani
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	ang. <i>overall survival</i> – czas przeżycia całkowitego
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PChN	przewlekła choroba nerek
PH	proporcjonalność hazardu
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto

Skrót	Rozwinięcie
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QW	ang. <i>quaque week</i> – raz na tydzień
R&D	ang. <i>research and development</i> – badanie i rozwój
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
ROX	roksadustat
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
■	■
s.c.	łac. <i>sub cutem</i> – podskórnice
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
sd	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SF-36	ang. <i>36-Item Short Form Health Survey</i> – krótki kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SF-6D	ang. <i>six-dimensional health state short form</i> – krótki sześćo aspektowy kwestionariusz oceny stanu zdrowia
SMR	ang. <i>standardized mortality ratio</i> – standaryzowany współczynnik umieralności
TK	tomografia komputerowa
ULMM	uogólniony liniowy model mieszany
VAT	ang. <i>vascular access thrombosis</i> – zakrzepica dostępu naczyniowego
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WMD	ang. <i>weighted mean difference</i> – średnia ważona różnica

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce roksadustatu (Evrenzo®) w stosowanym w leczeniu objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek u niedializowanych dorosłych chorych. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z PChN spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmujące:

- ⊗ niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny poniżej 10 g/dl pod warunkiem wykluczenia innych przyczyn, takich jak: niedobór żelaza, krwawienia, hemoliza, zakażenia, ciężka nadczynność przytarczyc, zatrucie glinem i inne;
- ⊗ upośledzenie funkcji nerek wykazane w badaniu GFR:
 - ⊗ poniżej 30 ml/min. – u świadczeniobiorców bez cukrzycy albo
 - ⊗ poniżej 45 ml/min. – u świadczeniobiorców z cukrzycą.

Niedokrwistość u osób chorych z przewlekłą chorobą nerek jest istotnym problemem klinicznym. Nieleczona prowadzi do wielu powikłań, w tym do uszkodzeń układu sercowo-naczyniowego, zwiększając tym samym ryzyko zgonu. Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek polega na podawaniu czynników pobudzających erytropoezę (ang. *erythropoiesis stimulating agents*, ESA) takich jak epoetyna alfa i darbepoetyna alfa. Ponieważ nie ma dowodów na rozróżnienie ESA pod względem skuteczności (wszystkie dostępne produkty są skuteczne przy podawaniu zgodnie z zaleceniami producentów), rodzaj ESA stosowany podczas leczenia należy wybrać biorąc pod uwagę stan chorych (dializowani lub niedializowani), drogę podania, preferencje chorych i lokalnie dostępne ESA.

Opublikowane wyniki badań prowadzonych dla roksadustatu są bardzo zachęcające i wskazują na wysoką skuteczność w leczeniu niedokrwistości nerkopochodnej (uzyskane wyniki nie są gorsze, a niekiedy nawet lepsze w porównaniu do dotychczas stosowanych ESAs). Stosowane obecnie terapie bywają niewystarczająco skuteczne, a także wiążą się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, a nawet zgonu. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba medyczna, gdyż potrzebne są skuteczniejsze, bezpieczne terapie. Dostępne dane z badań klinicznych sugerują, że inhibitory hydroksylazy prolilowej HIF-PHI stanowią skuteczną

i bezpieczną alternatywę dla ESA w leczeniu niedokrwistości u chorych niedializowanych z kilkoma potencjalnymi zaletami w porównaniu z obecnymi terapiami.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie roksadustat (ROX) porównano z komparatorem wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. preparatami ESA – epoetyną alfa (EPO) i darbopoetyną alfa (DAR).

Do oceny opłacalności stosowania ROX względem powyższego komparatora wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj. na wynikach badania klinicznego *DOLOMITES* bezpośrednio porównującego wnioskowaną technologię z komparatorem (DAR). Zaczepnięto także dane dotyczące skuteczności klinicznej ROX z badań klinicznych kontrolowanych placebo: *ANDES*, *ALPS*, *OLYMPUS*.

Dodatkowo, zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty leczenia wspomagającego, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

[Redacted text block]

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

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ROX vs ESA [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted] Technologia wnioskowana jest zatem dominująca względem komparatora.

[Redacted text block]

[Redacted text block]






[Redacted text block]

[Redacted text block]






Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla ROX vs ESA – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]

[REDACTED]

-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]
-  [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że wnioskowana technologia jest terapią dominującą względem komparatora (charakteryzuje się wyższym efektem oraz niższymi kosztami) [REDACTED]

[REDACTED]

W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że [REDACTED] stosowanie ROX zamiast ESA jest tańsze, co wynika z różnic w kosztach leków.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem oraz ograniczony wybór skutecznego i bezpiecznego leczenia, finansowanie roksadustatu z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie roksadustatu u pacjentów we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz przyczyni się do poprawy jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce roksadustatu (Evrenzo®) stosowanego w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek.

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

Populacja:

- ⊕ dorośli niedializowani chorzy z objawową niedokrwistością związaną z PChN.

Interwencja:

- ⊕ roksadustat (ROX).

Komparator:

- ⊕ czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) – epoetyna alfa (EPO) i darbopoetyna alfa (DAR).

Wyniki:

- ⊕ koszty interwencji medycznych wyrażone w polskich złotych (PLN);
- ⊕ efekty zdrowotne mierzono za pomocą:
 - ⊙ lata życia skorygowane o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u niedializowanych chorych [*Analiza kliniczna*].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów oraz pełną charakterystykę ocenianych interwencji przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego* i *Analizie klinicznej*.

2. Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Zamawiającego, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla roksadustatu względem komparatora stosowanych w Polsce w leczeniu objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u niedializowanych chorych. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia

oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

Wyniki opłacalności prezentowane w oparciu o model Markowa zaprezentowano jako analizę podstawową, dla której następnie wykonano analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości i scenariuszy wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnym wymagań*, jakie muszą spełniać analizy ekonomiczne, analiza została przeprowadzona w dwóch wariantach:

- ⊕ z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej* jest nim płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia);
- ⊕ z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

4. Horyzont czasowy

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

W związku z tym, że w analizie zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Na podstawie analizy danych dotyczących przeżycia całkowitego chorych przyjęto, że 40-letni horyzont czasowy odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej.

5. Ocena wyników zdrowotnych

5.1. Skuteczność kliniczna

Ocenę skuteczności terapii roksadustatu względem preparatów ESA u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3-5), z towarzyszącą niedokrwistością i niepoddawanych dializie przeprowadzono na podstawie badania *DOLOMITES*. W badaniu tym wszyscy chorzy w ramieniu komparatora stosowali darbepoetynę alfa. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu *DOLOMITES* była odpowiedź Hb, definiowana jako stężenie Hb $\geq 11,0$ g/dl, ponadto oceniano zmianę wartości stężenia hemoglobiny w czasie. Jednym z drugorzędowych punktów końcowych był czas do rozpoczęcia przewlekłych dializ lub przeszczepienia nerki. Należy podkreślić, iż badanie miało na celu potwierdzenie bądź odrzucenie hipotezy *non-inferiority*, a zatem nie było projektowane po to, aby udowodnić wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem.

W badaniu *DOLOMITES* w populacji zgodnej z protokołem wśród chorych, którzy nie otrzymali terapii ratunkowej (rozumianej jako przetoczenie czerwonych krwinek u wszystkich chorych, bądź podanie darbepoetyny alfa u chorych z grupy ROX), wykazano nie mniejszą skuteczność roksadustatu względem darbepoetyny alfa pod względem odpowiedzi Hb w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia. Odpowiedź Hb obserwowano u około 90% chorych z grupy ROX i 78% chorych z grupy DAR. Podobne wyniki uzyskano w ramach analizy wrażliwości oraz analizy w podgrupach dla pierwszorzędownego punktu końcowego. Średnie wartości stężenia hemoglobiny utrzymywały się w zakresie 10-12 g/dl do 104 tygodnia zarówno w grupie chorych leczonych ROX, jak i chorych otrzymujących DAR.

Wyższą skuteczność ROX w porównaniu z DAR odnotowano w zakresie dwóch analizowanych drugorzędowych punktów końcowych: redukcji stężenia LDL w tygodniach 12-28 względem wartości początkowej oraz czasu do wystąpienia konieczności podania dożylnego żelaza w tygodniach 1-36.

Dodatkowo w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej* zidentyfikowano szereg badań zawierających porównanie roksadustatu z placebo (m.in. badania *ANDES*, *ALPS*, *OLYMPUS*), które spełniały kryteria włączenia w zakresie populacji w nich uczestniczącej oraz zastosowanej interwencji. W *Analizie klinicznej* przedstawiono wyniki skuteczności roksadustatu względem placebo na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą

Tang 2021. Wyniki te stanowią dodatkowe źródło informacji odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Wyniki metaanalizy *Tang 2021* wykazały, że wzrost wartości stężenia hemoglobiny jest istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych roksadustatem w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo. Wartość WMD (ang. *weighted mean difference* – średnia ważona różnica) wyniosła 1,55 (95% CI: 1,29; 1,82). Odpowiedź na leczenie odnotowano u 2 151 (80,2%) spośród 2 683 chorych leczonych ROX oraz u 169 (8,5%) spośród 1 993 chorych otrzymujących PLC. Różnica między grupami była znamienna statystycznie na korzyść interwencji badanej.



Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (tabela z aktywnym łączem).

5.2. Profil bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa terapii ROX vs ESA przeprowadzono na podstawie badania *DOLOMITES* (w badaniu tym wszyscy chorzy w ramieniu komparatora stosowali darbepoetynę alfa) względem następujących punktów końcowych:

- ⊗ zgony;
- ⊗ ciężkie działania niepożądane;
- ⊗ działania niepożądane;
- ⊗ ciężkie zdarzenia niepożądane;

- ⊕ zdarzenia niepożądane potwierdzone przez niezależny komitet oceniający;
- ⊕ zdarzenia niepożądane.

W badaniu DOLOMITES zgony raportowano u 9,3% chorych z grupy interwencji badanej i 10,6% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wystąpienie działań niepożądanych odnotowano u 21,7% chorych z grupy interwencji oraz 19,8% chorych z grupy kontrolnej. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.


Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u niespełna 65% chorych otrzymujących ROX i 62% chorych leczonych DAR. Do najczęściej występujących ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: schyłkowe stadium PChN, redukcja wartości eGFR, zapalenie płuc i niewydolność serca. W grupie chorych otrzymujących DAR istotnie statystycznie częściej występowała zastoinowa niewydolność serca i ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek. Natomiast w grupie chorych leczonych ROX istotnie statystycznie częściej raportowano występowanie duszności.

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna między grupami ROX (91,6%) i DAR (92,5%). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.



Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 9. (tabela z aktywnym łączem).

6. Technika analityczna

W przypadku, gdy nowa technologia lecznicza jest bardziej skuteczna niż komparator, metody określenia efektywności kosztowej i podejmowanie decyzji w tym zakresie jest ugruntowane i dobrze opisane w wytycznych HTA. 

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

Przyjęcie takiego podejścia analitycznego należy uznać za zgodne ze sposobem postępowania wskazanym w *Ustawie o refundacji* oraz *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.

Ponadto, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę **kosztów i konsekwencji** (CCA).

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej nad komparatorem / komparatorami refundowanymi w danym wskazaniu, obliczono wartości współczynników kosztów-użyteczności (CUR), tj. koszty uzyskania

dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY) dla wnioskowanej technologii oraz komparatora / komparatorów.

Wybór techniki analitycznej determinuje sposób kalkulacji ceny progowej. W przypadku analizy CUA cena progowa oznacza taką cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości proggu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie proggiem opłacalności) zdefiniowano jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (w rozumieniu *Ustawy o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto*). Określono, że zgodnie z *Obwieszczeniem Prezesa GUS* PKB per capita wyniosło w Polsce 55 586 PLN, a tym samym wysokość proggu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **166 758 PLN**.

7. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania ROX vs ESA w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymany od Zamawiającego.

7.1. Struktura modelu

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

Model wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym. [REDACTED]

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Large redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Tabela 1.
Charakterystyka początkowa chorych włączonych do modelu

[Redacted table content]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted table content]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY). Jakość życia chorych w poszczególnych stanach przedstawiono w rozdziale 9.

Poniżej opisano sposób obliczenia prawdopodobieństw przejścia pomiędzy uwzględnionymi stanami.

7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.1. Prawdopodobieństwo zgonu

[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]

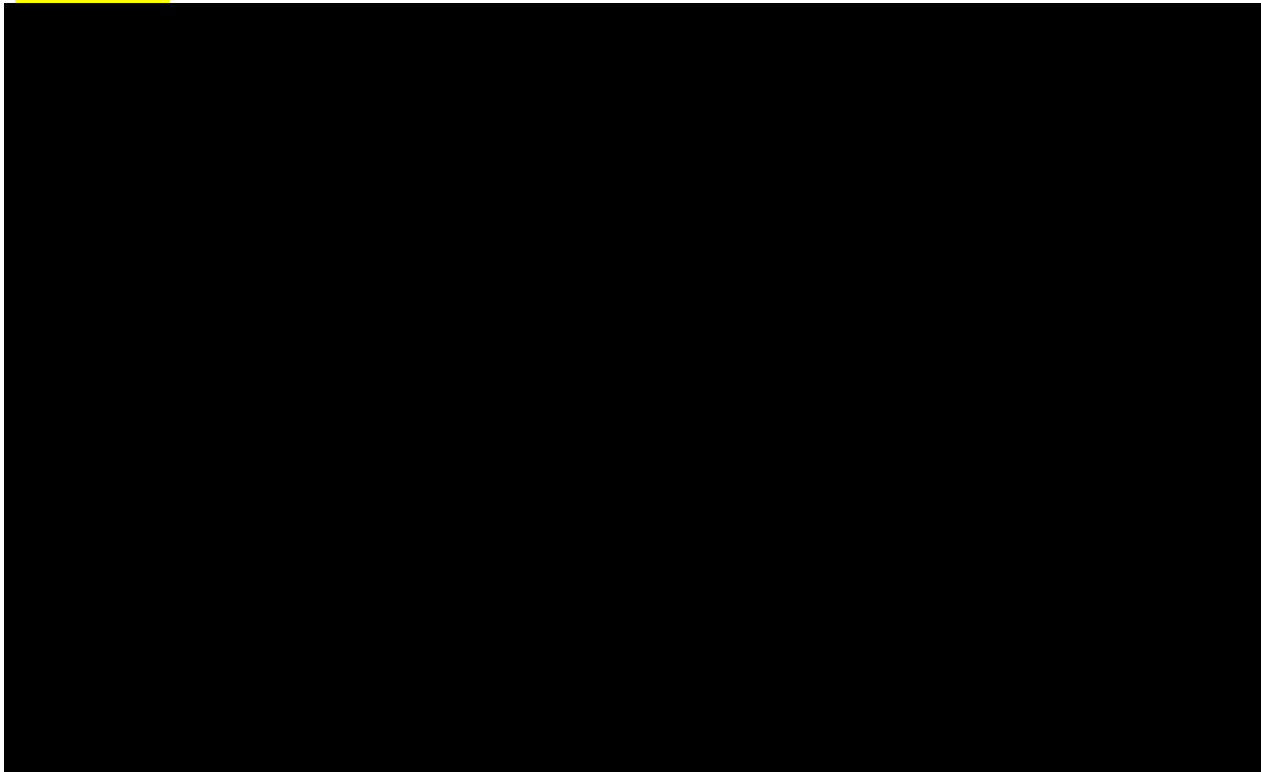
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

7.2.2. Prawdopodobieństwo przechodzenia między stanami zdrowia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

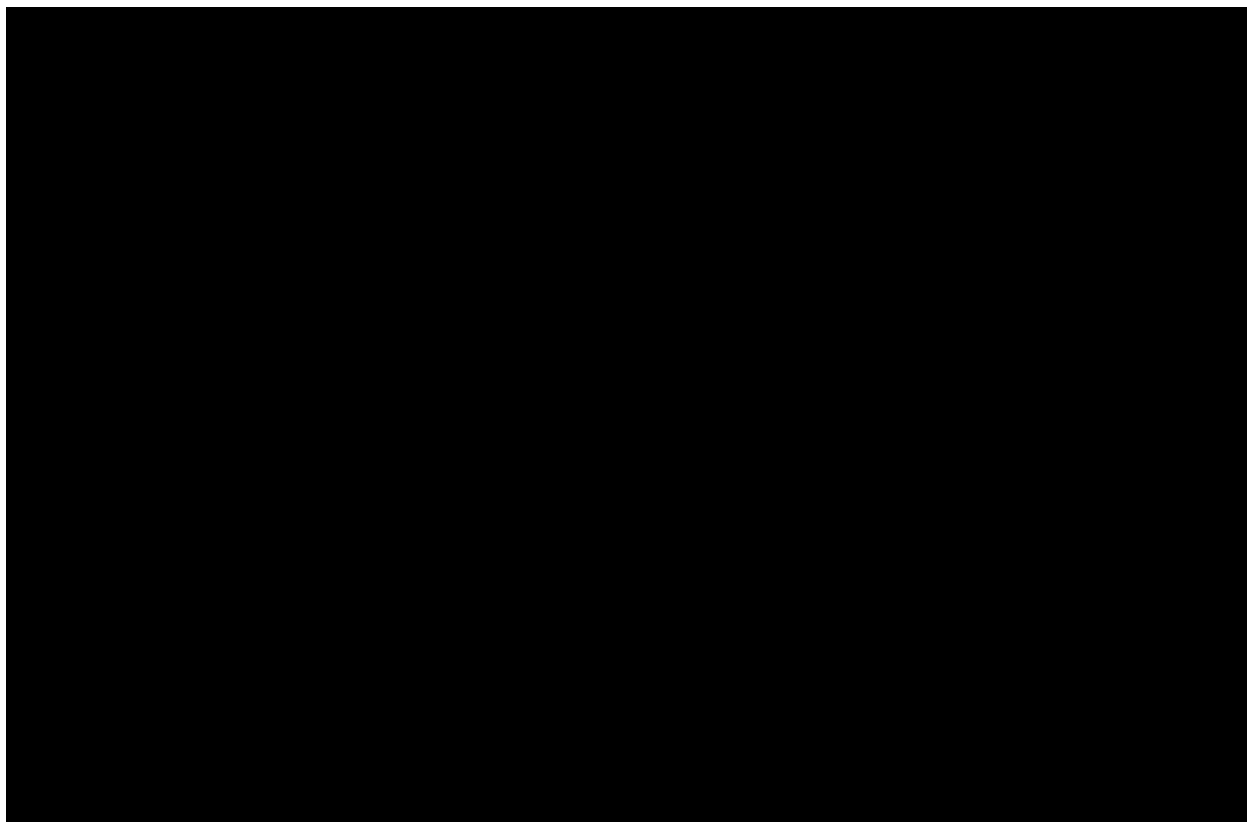
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

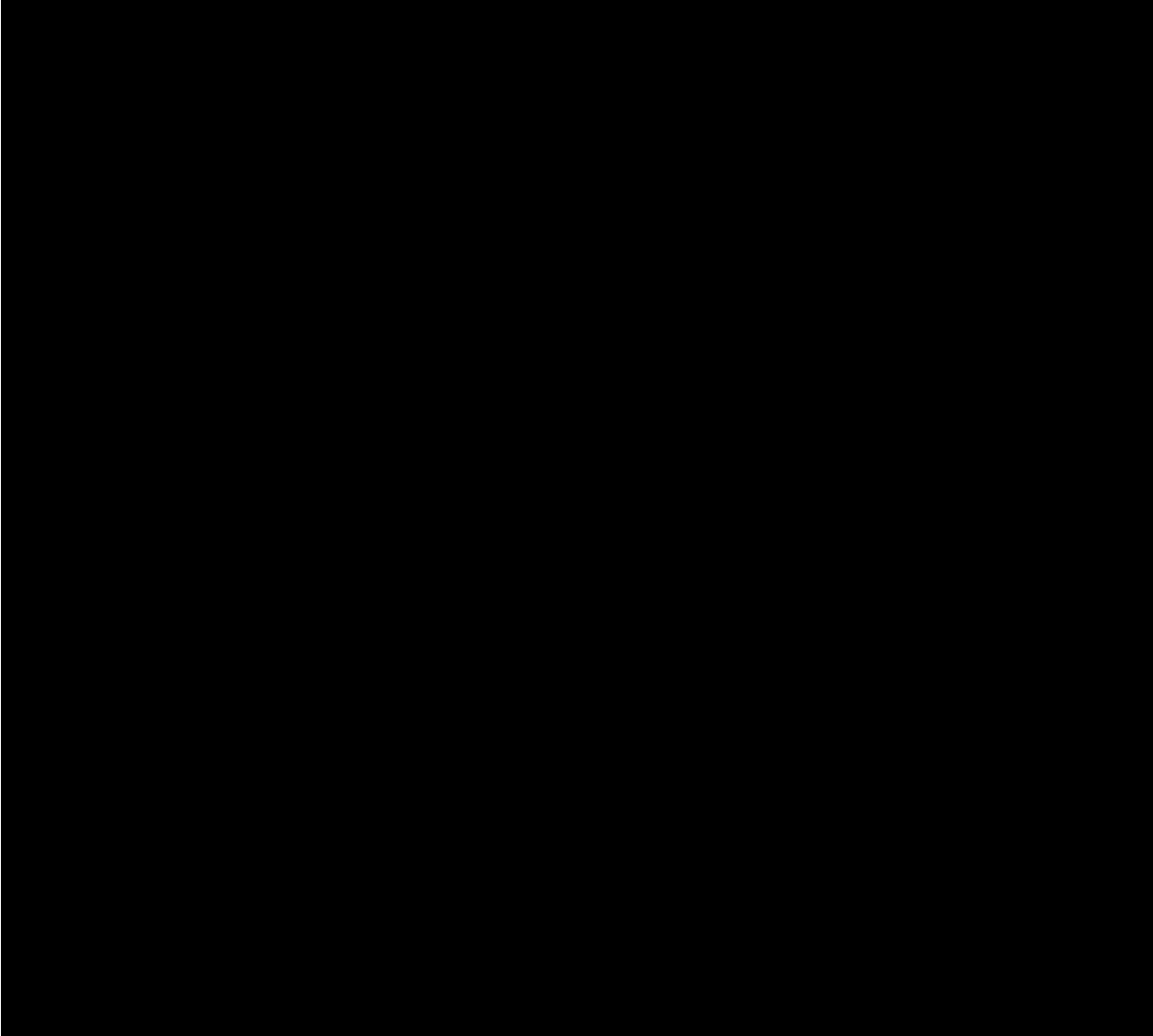
[Redacted content]

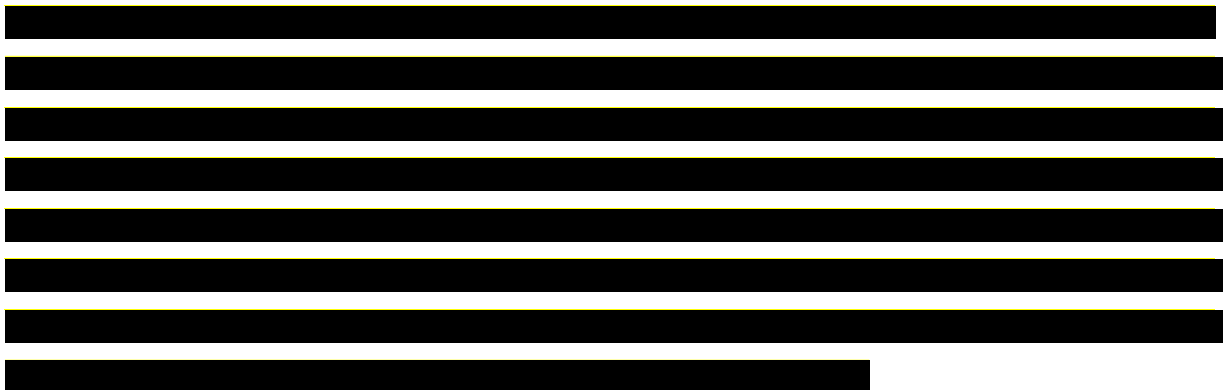
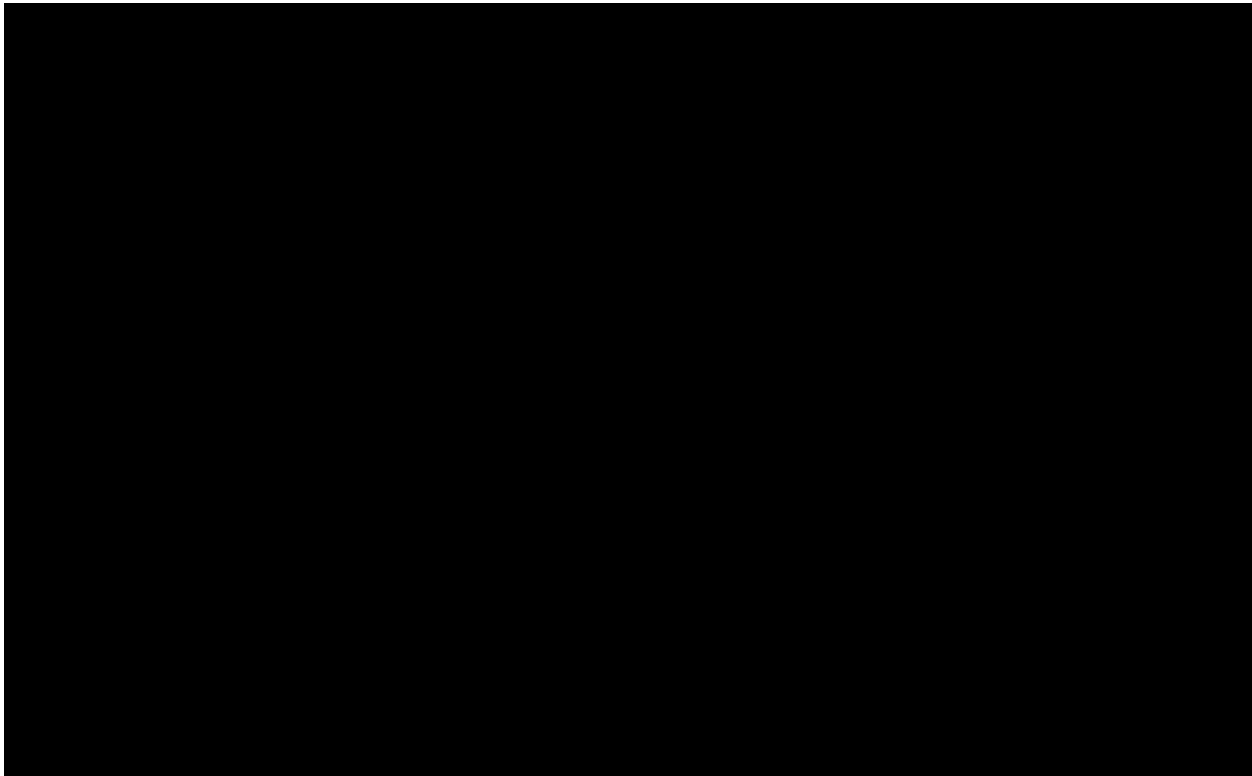
[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]





7.3. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 7.1. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch

częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

Użyteczność jest miarą preferencji pacjenta w odniesieniu do różnych wyników zdrowotnych, a wyniki użyteczności pacjenta mogą być oszacowane przy użyciu standardowych instrumentów badawczych (np. kwestionariuszy). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

[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]

[Large redacted text block]

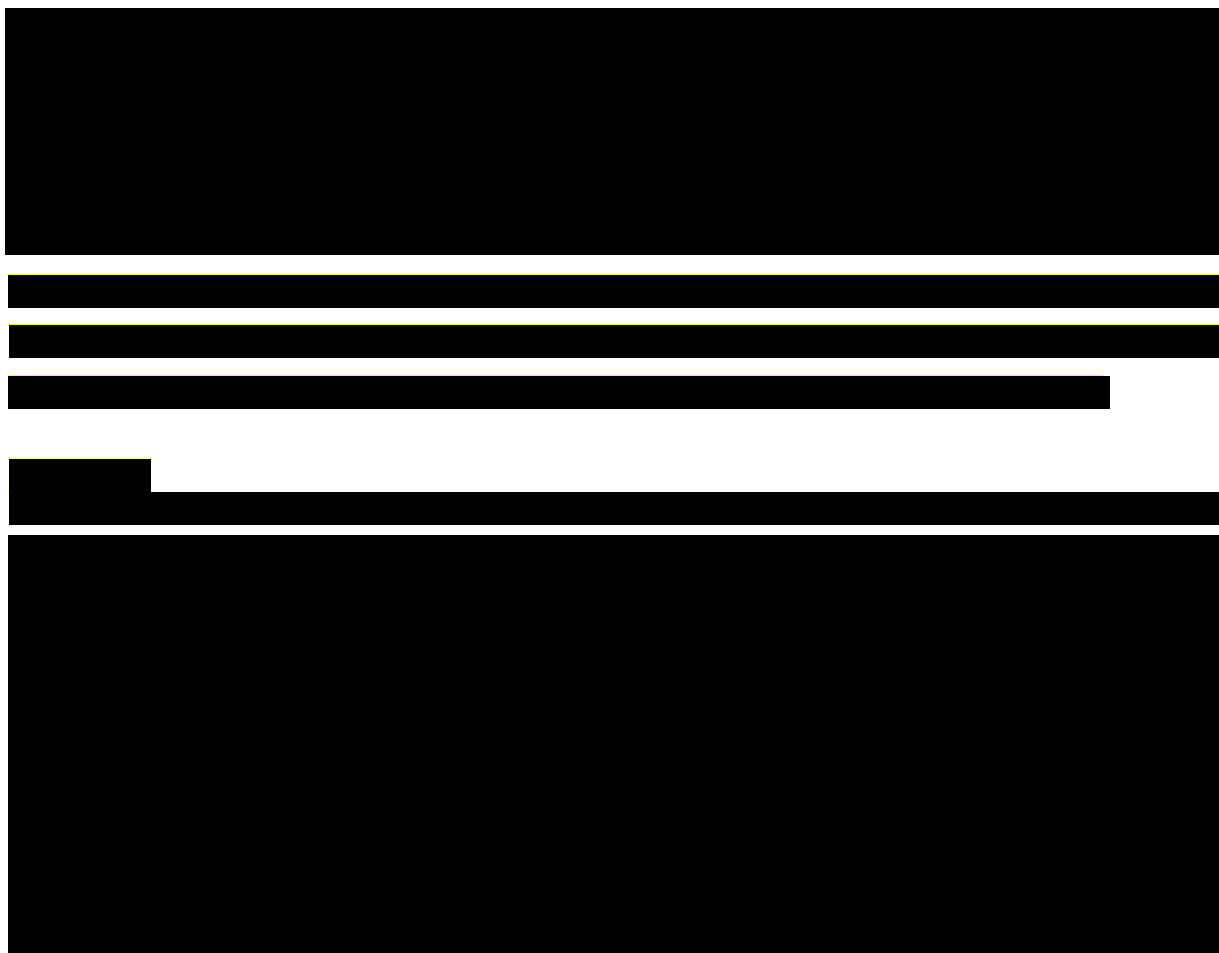
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



7.4. Horyzont czasowy w modelu

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań* horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena wszystkich istotnych różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta, co jest tożsame z przyjęciem dożywotniego horyzontu czasowego.

W związku z powyższym horyzont czasowy analizy został określony jako dożywotni, [redacted]
[redacted]
[redacted]

Wobec powyższego przyjęcie 40-letniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się być uzasadnione.

Wnioskodawca nie jest w posiadaniu żadnych wytycznych (polskich lub zagranicznych), które zalecałyby wykonanie analizy dla innego horyzontu czasowego niż dożywotni, w tym horyzontu czasowego odpowiadającego okresowi trwania badań klinicznych. W związku z tym analiza wnioskodawcy nie obejmuje wariantu kalkulacji dla horyzontu czasowego odpowiedniego dla horyzontu badania klinicznego. Takie oszacowanie należy uznać za nieprawidłowe i nieinterpretowalne, ponieważ nie pozwala ono na wskazanie wszystkich wyników i kosztów związanych ze stosowaniem porównywanych terapii (koszty są niewspółmierne do wyniku zdrowotnego).

Należy przyjąć, że badanie kliniczne pokazuje jedynie początkowy fragment interesującej nas rzeczywistości, natomiast modelowanie służy do zaprezentowania najbardziej prawdopodobnego kształtu całości procesu, co pozwala uchwycić łączny efekt kliniczny. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* modelowanie przeprowadza się, jeśli dostępne dane są niewystarczające do określenia opłacalności, co ma miejsce w przypadku wnioskowanej technologii. Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale również sięgać poza ramy czasowe badań, jeśli dostępne ramy czasowe nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami. [Orlewska 1999, Drummond 2003].

Podsumowując, nie jest właściwym uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, z uwagi na fakt, iż modelowanie efektów zdrowotnych wykonywane jest w celu uwzględnienia efektów nieujętych w badaniach klinicznych, lecz występujących po ich zakończeniu. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Należy pamiętać, że podstawowy efekt zdrowotny determinujący wynik analizy ujawnia się już w okresie badania, jednak inkrementalny efekt krańcowy (w horyzoncie dożywotnim) jest równie istotny i zgodnie z metodyką modelowania w chorobach śmiertelnych powinien zostać naliczony. Wytyczne HTA oraz literatura przedmiotu zalecają wykonywanie analiz w horyzoncie dożywotnim, aby należyście uwzględnić wyżej opisany efekt rezydualny w wynikach analizy. Należy również zaznaczyć, że ewentualne testowanie w analizie wrażliwości innego niż dożywotni horyzontu czasowego (w tym zwłaszcza krótkiego horyzontu odpowiadającego długości badania klinicznego) nie jest zasadne z uwagi na brak możliwości

zaprezentowania wyników zdrowotnych adekwatnych do poniesionych kosztów terapii. Wyniki takie nie mogą być więc należycie interpretowane.

7.5. Dyskontowanie

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

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

8. Analiza kosztów

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

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

Po dokładnym przeanalizowaniu wyników *Analizy klinicznej* oraz przestudiowaniu aktualnej praktyki klinicznej leczenia (zwłaszcza *Programu lekowego*) w analizie uwzględniono i oceniano następujące kategorie kosztowe ponoszone z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej:

- ⊗ koszty leków;
- ⊗ koszty przepisania i podania leków;
- ⊗ koszty leczenia wspomagającego;
- ⊗ koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałe kategorie kosztów bezpośrednich: koszt kwalifikacji chorych do leczenia w programie lekowym, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia i koszty dializoterapii uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora nie mają wpływu na wyniki analizy, zatem nie były ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 19.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 19.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt kwalifikacji chorych do leczenia w Programie lekowym	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości
Koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia.	Dotyczy wszystkich chorych włączonych do programu lekowego w tej samej wysokości
Koszty dializoterapii	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorami w tej samej wysokości

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego pacjenta w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych: *DOLOMITES*, *ANDES*, *ALPS*, *OLYMPUS* oraz odpowiednich charakterystyk produktów leczniczych.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego [*dane dostarczone przez Zamawiającego*]. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne i ambulatoryjna opieka specjalistyczna przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie programy lekowe, Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*].

8.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków.

8.1.1. Dawkowanie leków

ROKSADUSTAT

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Evrenzo®* określono, że roksadustat podawany jest w dawce początkowej 70 mg trzy razy na tydzień u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 100 kg oraz 100 mg trzy razy na tydzień u pacjentów o masie ciała 100 kg i większej. Powyższe dawkowanie dotyczy pacjentów, którzy nie są obecnie leczeni czynnikiem stymulującym erytropoezę. Dawkę należy ustalić indywidualnie tak, aby osiągnąć docelowe stężenie Hb w zakresie od 10 do 12 g/dl. W celu utrzymania docelowego stężenia należy indywidualnie ustalić dawkę podtrzymującą wahającą się od 20 mg do 400 mg trzy razy na tydzień. Po ustabilizowaniu docelowych stężeń Hb do wartości od 10 do 12 g/dl stężenia Hb, należy nadal regularnie monitorować i przestrzegać zasad dostosowywania dawki (Tabela 20).

Tabela 20.

Zasady dostosowywania dawki roksadustatu na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Evrenzo®*

Różnica stężenia Hb w ciągu poprzednich 4 tygodni	Obecne stężenie Hb (g/dl):			
	Poniżej 10,5	Od 10,5 do 11,9	Od 12,0 do 12,9	13,0 lub więcej
Różnica jest wartością większą niż +1,0 g/dl	Brak zmiany	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	Wstrzymać dawkowanie, monitorować stężenie Hb i wznowić dawkowanie, gdy stężenie Hb będzie mniejsze niż 12,0 g/dl po dawce zmniejszonej o dwa stopnie
Różnica wynosi od -1,0 do +1,0 g/dl	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Brak zmiany	Zmniejszyć dawkę o jeden stopień	
Różnica jest wartością mniejszą niż -1,0 g/dl	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Zwiększyć dawkę o jeden stopień	Brak zmiany	



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dawkowanie roksadustatu w pierwszym cyklu oraz w kolejnych cyklach w modelu w analizie podstawowej i analizie scenariuszy zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 21.
Dawkowanie roksadustatu uwzględnione w analizie podstawowej

[Redacted table content]


[Redacted text block]


[Redacted text block]


[Redacted text block]


[Redacted text block]


DARBOPOETYNA ALFA


Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Aranesp®* i *Programu lekowego leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek*, ustalono dawki początkowe wynoszące 0,45 µg/kg masy ciała, którą podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnice. Alternatywnie u pacjentów niedializowanych mogą być podawane podskórnice jako pojedyncze wstrzyknięcie następujące dawki początkowe: 0,75 µg/kg mc. raz na dwa tygodnie lub 1,5 µg/kg mc. raz w miesiącu. Jeżeli uzyskane zwiększenie wartości stężenia hemoglobiny jest niewystarczające, należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe wartości stężenia hemoglobiny. 











EPOETYNA ALFA

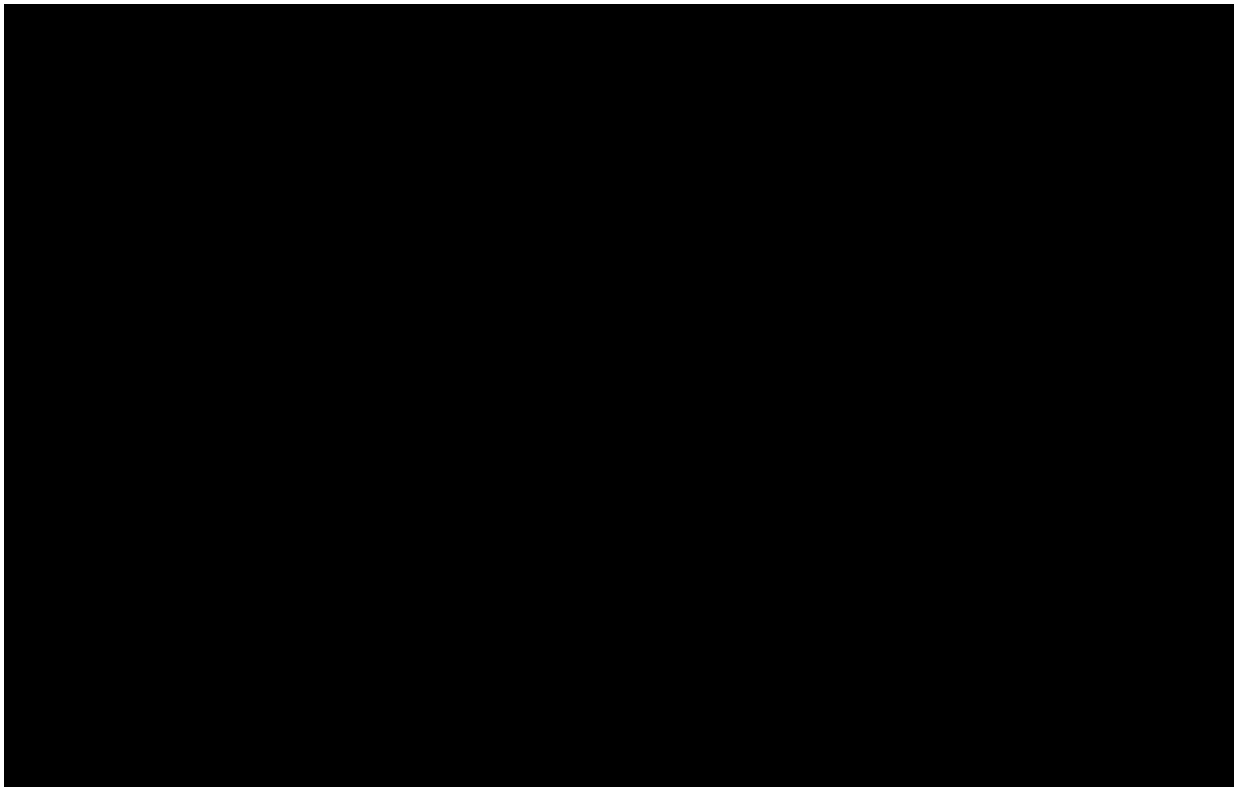
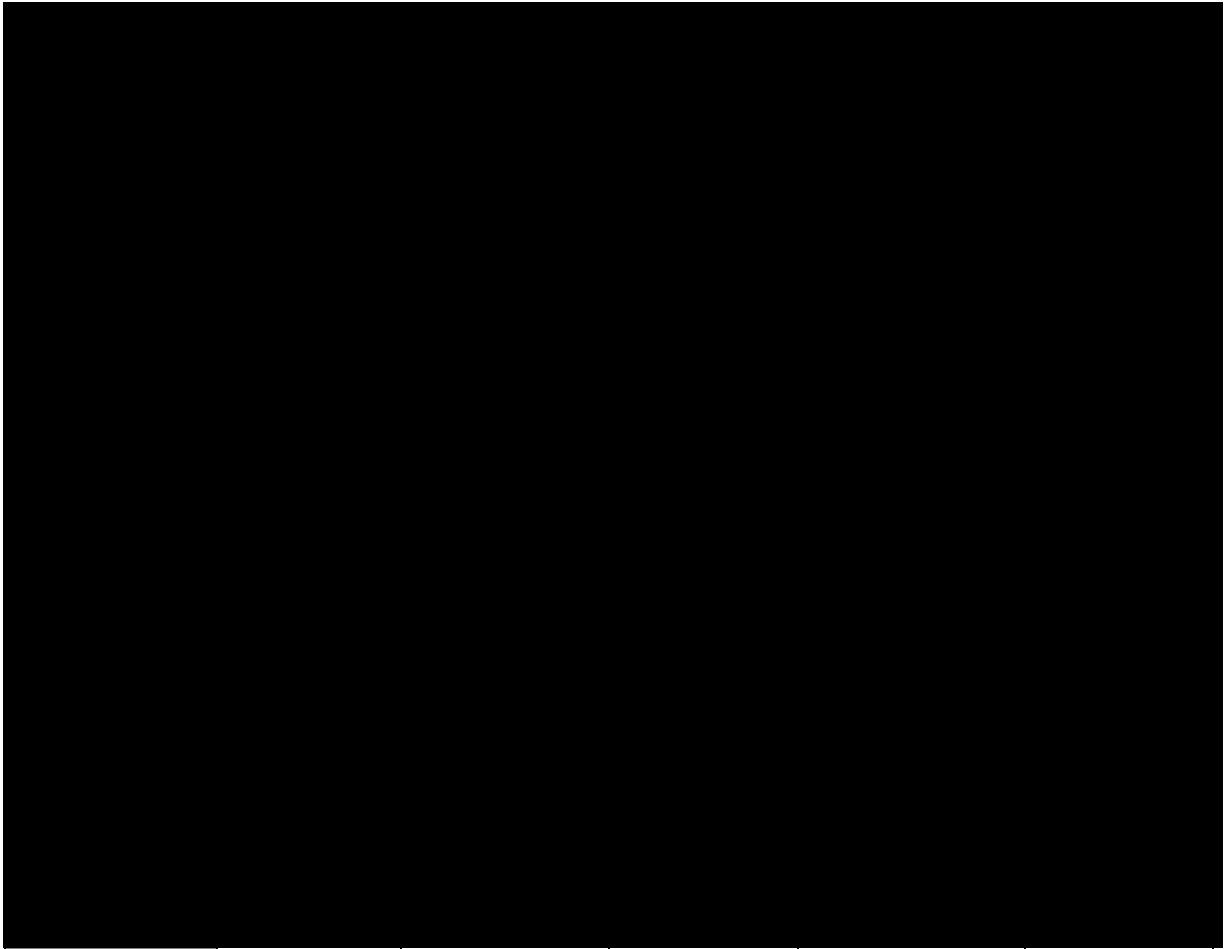
Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Binocrit®* i *Programu lekowego leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek*, określono dawki początkowe wynoszące 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu, następnie w razie konieczności zwiększane etapami o 25 j.m./kg, aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego. Jeżeli dostęp żylny nie jest łatwo dostępny, produkt leczniczy Binocrit można podawać podskórnie.

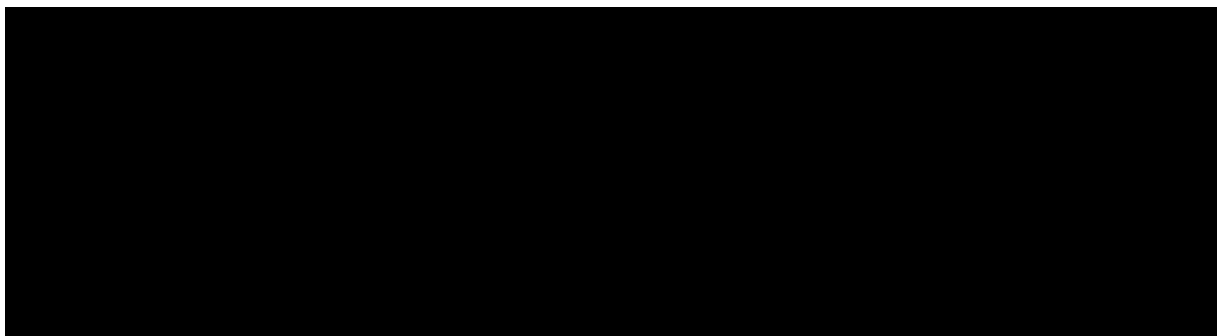
Podczas fazy podtrzymującej można podawać Binocrit® 3 razy w tygodniu dożylnie, a w przypadku podawania podskórnego, raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie.

Należy odpowiednio dostosować dawkowanie i odstępy w dawkowaniu w celu utrzymania wartości stężenia hemoglobiny na odpowiednim poziomie.

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Tabela 23.
Dawkowanie preparatów ESA uwzględnione w analizie podstawowej



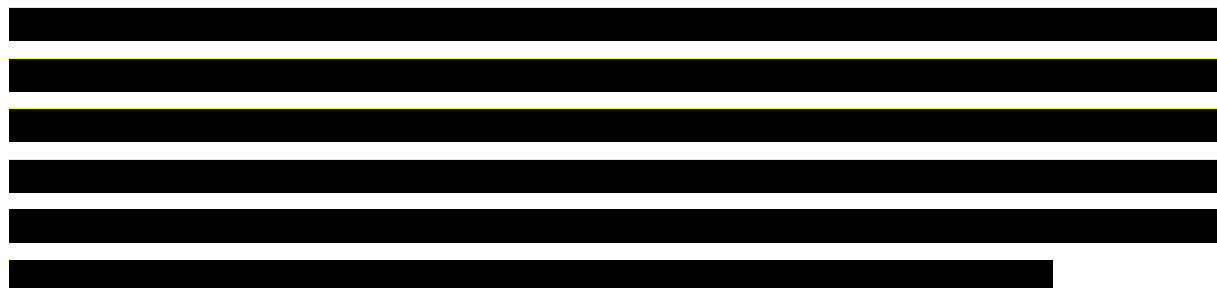


8.1.2. Ceny leków

ROKSADUSTAT

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w programie lekowym i wydawany będzie świadczeniobiorcy bezpłatnie.

Cenę zbytu netto roksadustatu otrzymano od Zamawiającego. Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu oraz cenę hurtową.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje Tabela 25.

EPOETYNA ALFA

Komparator jest obecnie finansowany w programie i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25.).

DARBOPOETYNA ALFA

Komparator jest obecnie finansowany w programie i wydawany jest świadczeniobiorcy bezpłatnie. Ceny leku zgodnie z *Wykazem leków refundowanych* przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 25.).

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE
Tabela 25.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Substancja	Postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Koszt za mg (ROX) / Koszt za mcg (DAR,EPO)
Roksadustat	Tabl. 20 mg	12 szt.				
Roksadustat	Tabl. 50 mg	12 szt.				
Roksadustat	Tabl. 70 mg	12 szt.				
Roksadustat	Tabl. 100 mg	12 szt.				
Roksadustat	Tabl. 150 mg	12 szt.				
Darbepoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 20 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml	136,08	142,88	142,88	7,14
Darbepoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 30 µg/0,3 ml	1 amp.-strz. po 0,3 ml	204,12	214,33	214,33	7,14
Darbepoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 40 µg/0,4 ml	1 amp.-strz. po 0,4 ml	272,16	285,77	285,77	7,14
Darbepoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/0,5 ml	1 amp.-strz. po 0,5 ml	340,20	357,21	357,21	7,14
Darbepoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 60 µg/0,3 ml	1 amp.-strz. po 0,3 ml	408,24	428,65	428,65	7,14
Epoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 1000 j.m./0,5 ml	6 amp.-strz. po 0,5 ml	162,00	170,10	170,10	3,38
Epoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 2000 j.m./ml	6 amp.-strz. po 1 ml	324,00	340,20	340,20	3,38
Epoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 3000 j.m./0,3 ml	6 amp.-strz. po 0,3 ml	486,00	510,30	510,30	3,38
Epoetyna alfa	Roztwór do wstrzykiwań, 4000 j.m./0,4 ml	6 amp.-strz. po 0,4 ml	648,00	680,40	680,40	3,38

W ramach kosztu komparatora przeanalizowano także dane refundacyjne za rok 2020 [Uchwała Rady NFZ, Dane refundacyjne] w celu określania cen efektywnych komparatora. Wartości kosztów obliczone tą drogą zostały uwzględnione w analizie podstawowej, w analizie wrażliwości zaś ceny oficjalne, publikowane w Wykazie.

Tabela 26.

Koszt komparatora na podstawie danych refundacyjnych (PLN)

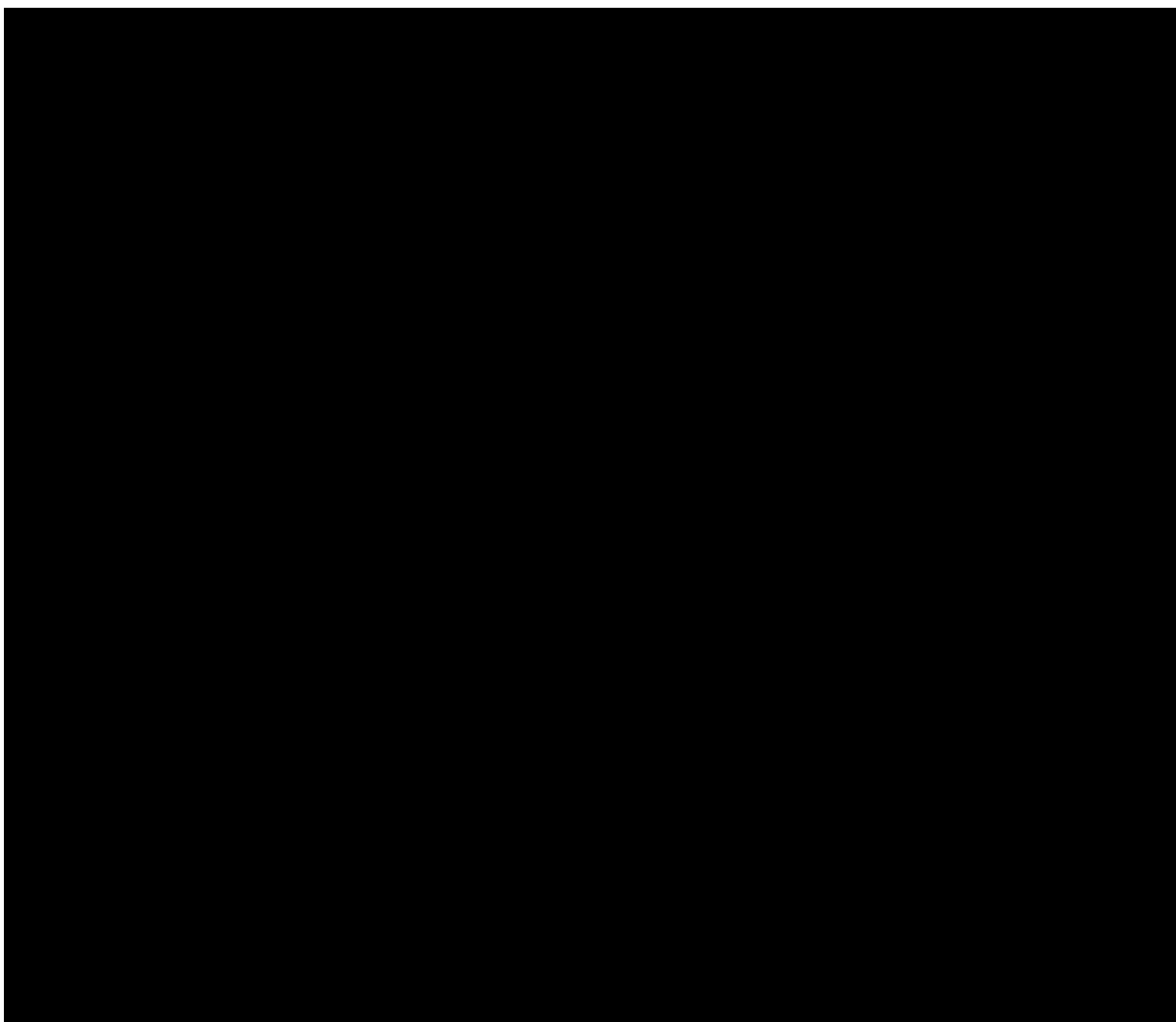
Substancja	Jednostka rozliczeniowa	Liczba zrefundowanych jednostek rozliczeniowych – 2020 r.	Kwota refundacji – 2020 r. (PLN)	Koszt za jednostkę rozliczeniową (PLN)	Koszt za mcg (PLN)
Darbepoetyna alfa	mcg	338 530	2 355 203,45	6,96	6,96
Epoetyna alfa	j.m.	893	15 197,50	17,02	2,03

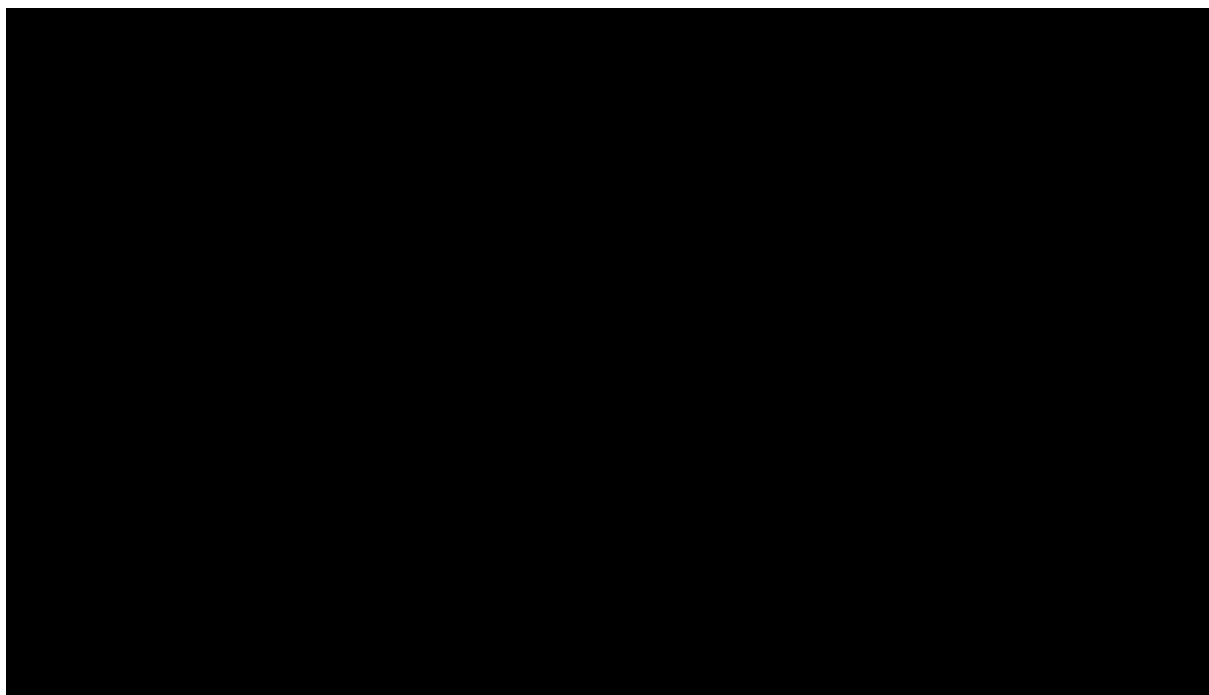
8.1.3. Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie i ceny leków wyznaczono koszt w pierwszym cyklu leczenia oraz koszt w kolejnych cyklach leczenia. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 27.

Koszty leków w przeliczeniu na jedną dawkę oraz pierwszy cykl (PLN)





8.2. Koszty przepisania i podania leków

Zgodnie z *ChPL Evrenzo[®]* roksadustat podawany jest w postaci tabletek, co przekłada się na brak dodatkowych kosztów związanych z podaniem leku, ponieważ pacjent sam aplikuje leczenie. W przeciwieństwie do komparatorów (darbopoetyna alfa oraz epoetyna alfa) podawanymi podskórnym lub dożylnym, które generują dodatkowe koszty związane z podaniem leku.

W analizie podstawowej koszty podania przyjęto zgodnie z wyceną świadczenia *hospitalizacja związana z wykonaniem programu oraz przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu* na podstawie *Zarządzenia programy lekowe*.

Na podstawie danych zawartych w *Uchwale Rady NFZ* wyliczono średnią ważoną kosztu podania leków, biorąc pod uwagę liczbę wykonanych poszczególnych świadczeń oraz koszt do nich przypisany. Zważając na roczną liczbę wykonanych świadczeń związanych z wykonaniem programu w 2020 r. (6 671, w tym 227 hospitalizacji i 6 444 świadczeń ambulatoryjnych), liczbę pacjentów objętych programem (1 341, w tym ok. 400 nowo włączonych chorych w ciągu roku) oraz dawkowanie leków, przyjęto, iż 89,19% pacjentów podaje sobie lek w domu samemu, a pozostała część korzysta ze świadczeń związanych z podaniem leku w trybie ambulatoryjnym. Bazując na przytoczonych wynikach wyliczono średni ważony koszt podania leków przypadający na jednego pacjenta wynoszący 13,08 PLN.

Tabela 28.
Średni ważony koszt podania leków

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Koszt jednostkowy świadczenia (PLN)	Liczba wykonanych świadczeń	Liczba pacjentów w programie lekowym	Odsetek pacjentów wymagająca podania leku w trybie ambulatoryjnym (%)	Średni ważony koszt podania leków (PLN)
5.08.07.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	486,72	227	1 341	10,81	13,08
5.08.07.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	108,16	6 444			

8.3. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

W analizie podstawowej uwzględniono koszty wskazanych powyżej zdarzeń bądź działań niepożądanych. Koszty za poszczególne zdarzenia lub działania niepożądane wyznaczono na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*. [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

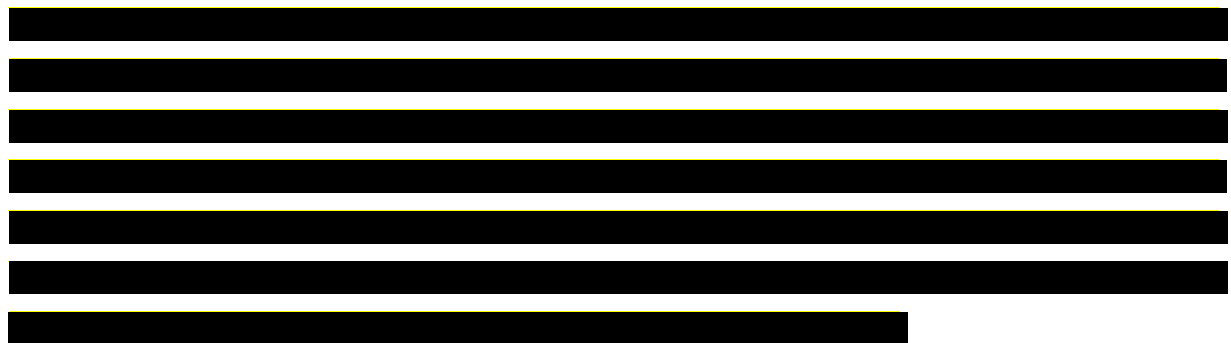
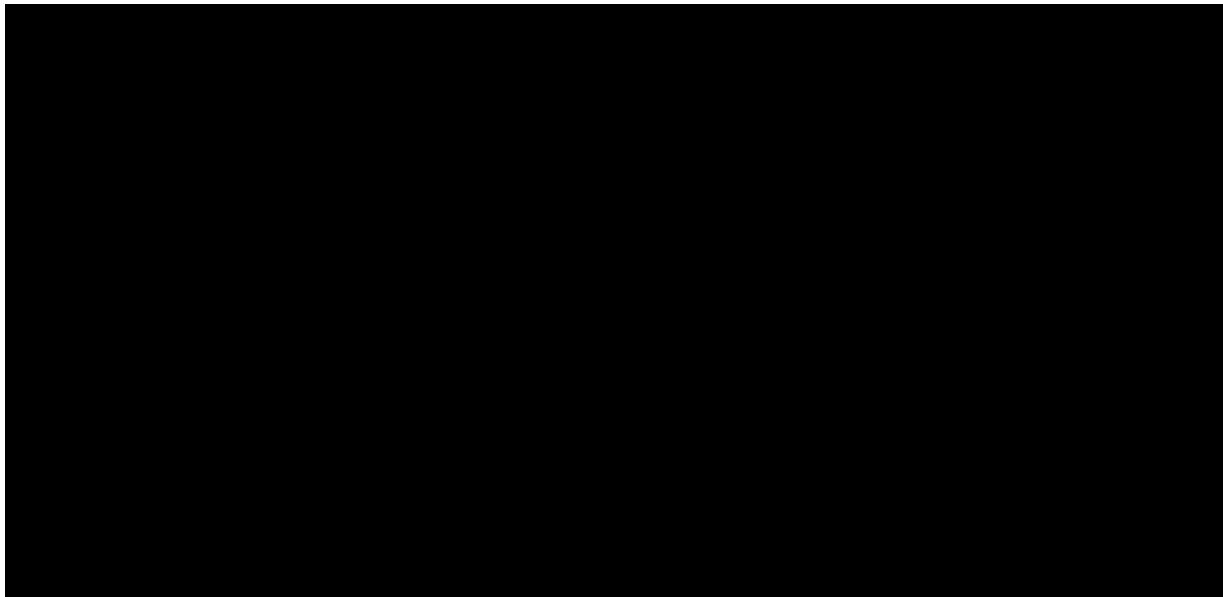
[Redacted text block]

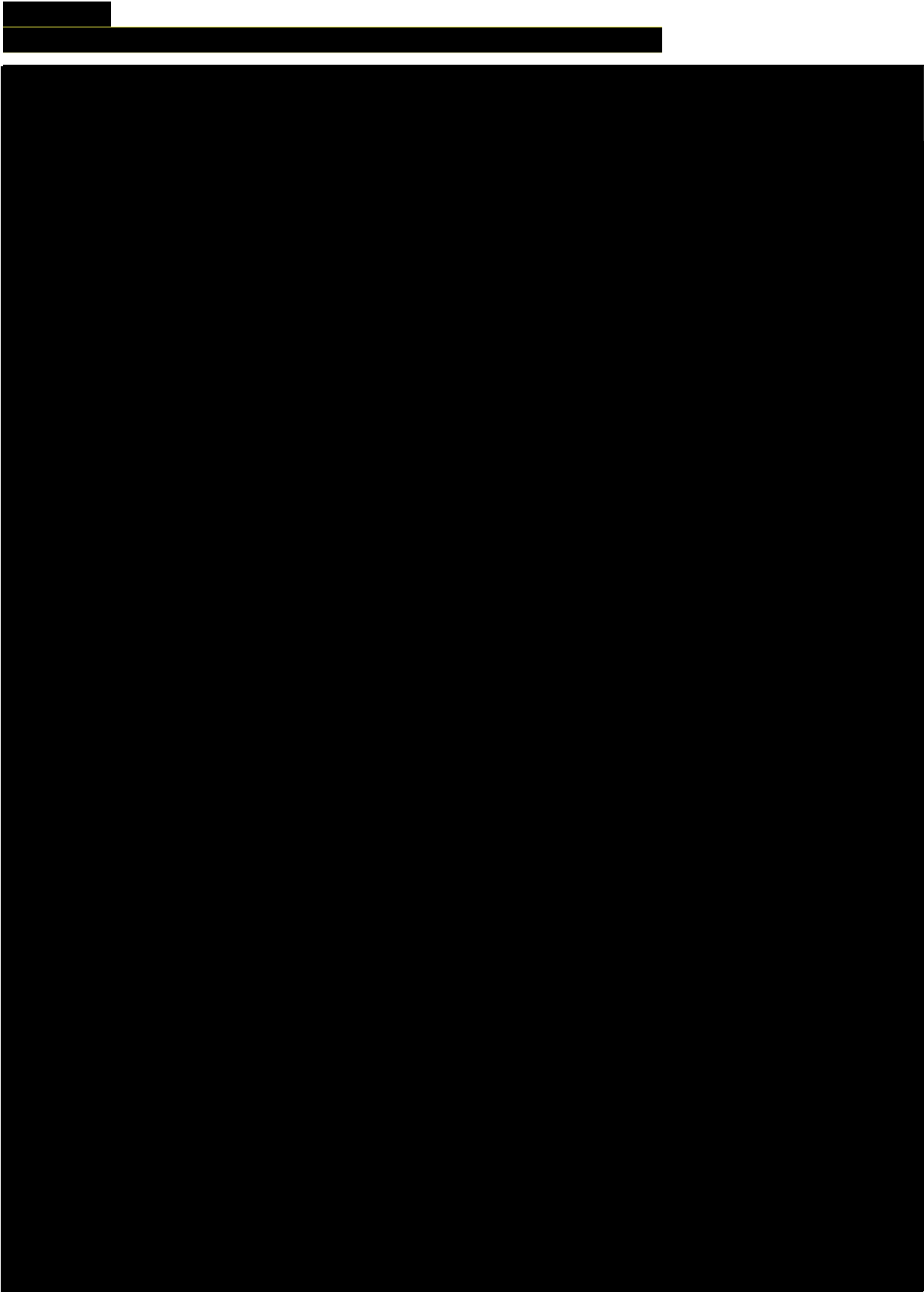
[Redacted text block]

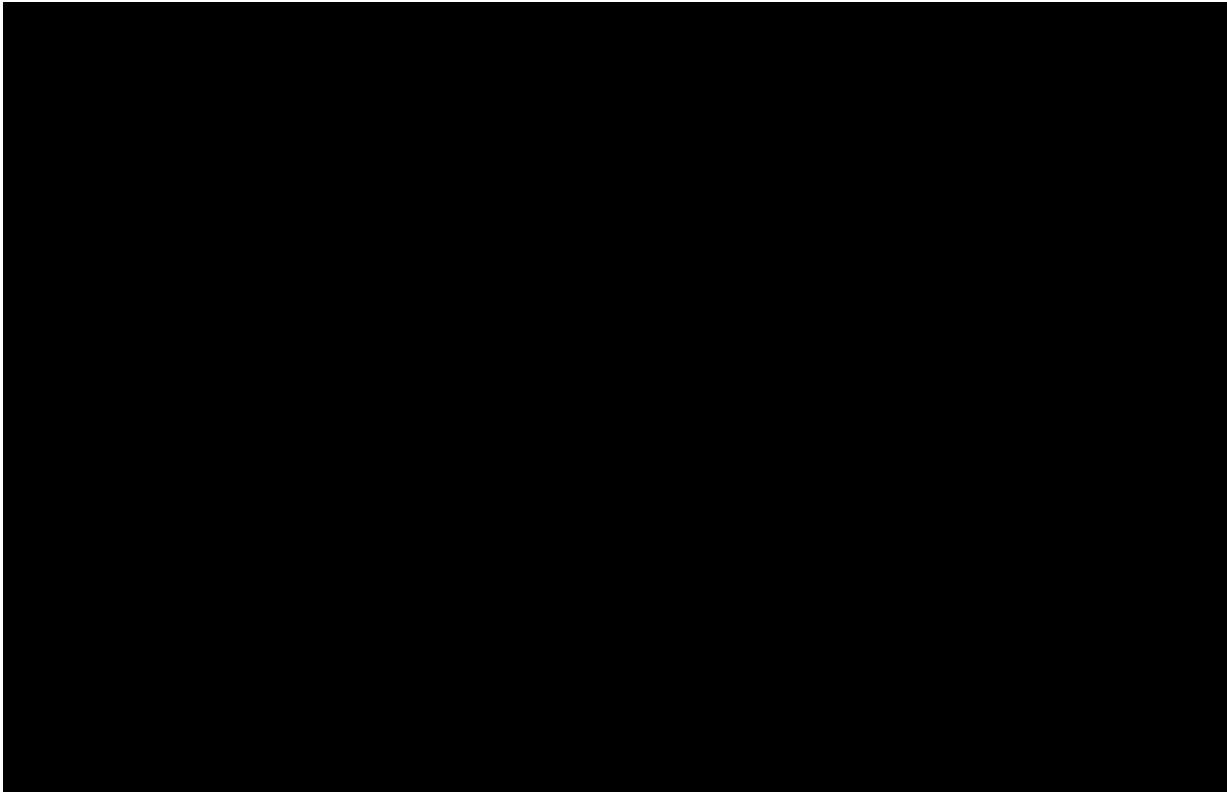
[Redacted] Koszty

poszczególnych zdarzeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Koszt zdarzeń/działań niepożądanych uwzględniony w analizie

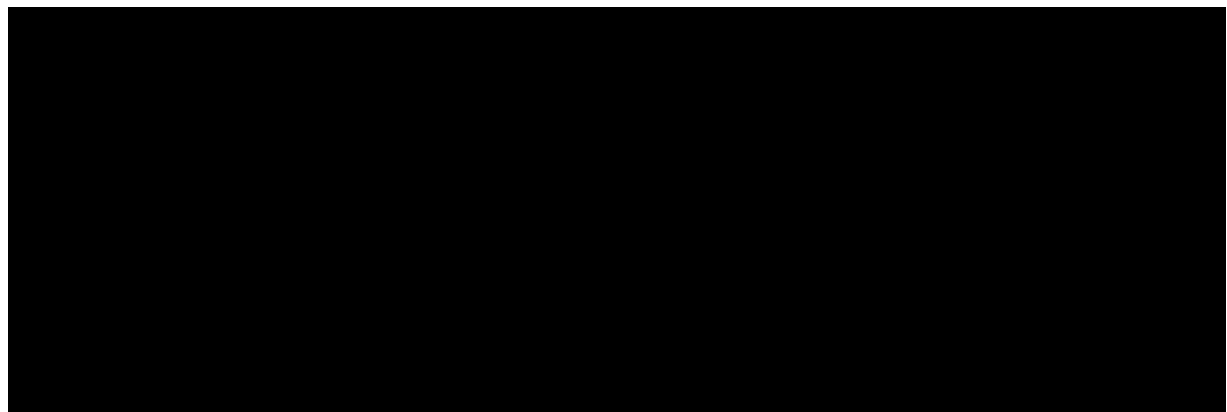






Całkowite koszty zawierające zarówno koszt wystąpienia jak i rehabilitację ukazuje tabela poniżej.


Tabela 31.
Koszty całkowite zdarzeń niepożądanych





8.4. Koszty leczenia wspomagającego

U chorych w ramach terapii dodatkowych uwzględniono koszty przetoczenia preparatów krwi oraz suplementację żelazem.

8.4.1. Przetoczenie preparatów krwi

W analizie podstawowej, do wyznaczenia kosztów przetoczenia preparatów krwi uwzględniono świadczenia: „Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej” oraz „Napromieniowanie krwi lub jej składników”, uwzględniono również świadczenie „Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin” jako koszt hospitalizacji w ramach przetoczenia preparatów krwi. Koszty wymienionych wyżej świadczeń zsumowano i uwzględniono w modelu jako jednostkowy koszt transfuzji krwi. 


 Wyceny odpowiednich świadczeń przyjęto na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*.





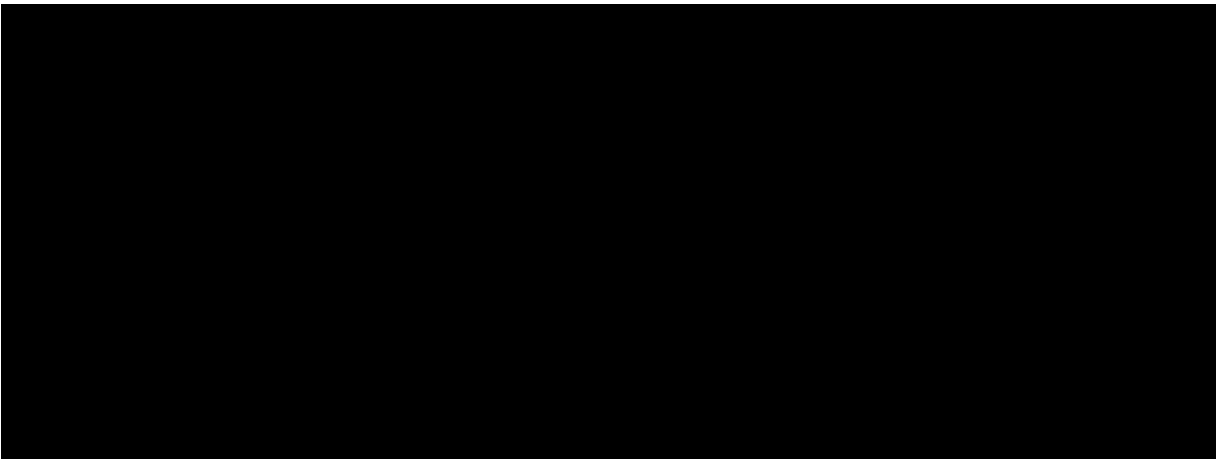


Tabela 33.
Koszty związane z przetoczeniem preparatów krwi

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Koszt jednostkowy świadczenia (PLN)	Koszt uwzględniony w analizie (PLN)
5.53.01.0001512	Przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych z krwi pełnej.	186	186	482
5.53.01.0001522	Napromieniowanie krwi lub jej składników.	26	26	
5.52.01.0001464	Hospitalizacja związana z przetoczeniem krwi, produktów krwiopochodnych w tym immunoglobulin	270	270	

8.4.1. Suplementacja żelaza

Obecnie doustna suplementacja żelaza nie jest finansowana przez płatnika publicznego. W ramach kosztów z perspektywy wspólnej uwzględniono ceny leków odnalezione w aptekach internetowych. W analizie uwzględniono koszt przeliczony na 1 mg leku.

Tabela 34.
Koszty związane z doustną suplementacją żelaza

Nazwa leku	Koszt jednej paczki (PLN)		Koszt 1 mg (PLN)		Średnia dawka w cyklu (mg)	Koszt w cyklu (PLN)	
	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego
Tardyferon 80 mg	16,95	0	0,02	0	4 585	68,78	0
Sorbifer Durules 100 mg Fe(II)	39,49	0	0,02	0		68,78	0
Ferrum Lek 100 mg	15,99	0	0,02	0		68,78	0
Ascofer 23,2 mg	5,89	0	0,02	0		68,78	0

Istnieje również możliwość suplementacji dożylniej, w analizie został zatem uwzględniony koszt wlewu dożylnego w ramach świadczenia „Wlew dożylny innej substancji leczniczej” wynoszący

115 PLN. Założono, że koszt ten zawiera w sobie zarówno koszt leku jak i koszt procedury wlewu. [REDACTED]

[REDACTED] Koszt oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Prawdopodobieństwo konieczności zastosowania dożylniej formy suplementacji żelaza zaczerpnięto z badań klinicznych dla ROX. Odpowiednie wartości prawdopodobieństw dla obu rozpatrywanych w analizie technologii przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Prawdopodobieństwo dożylniej suplementacji żelaza w jednym cyklu

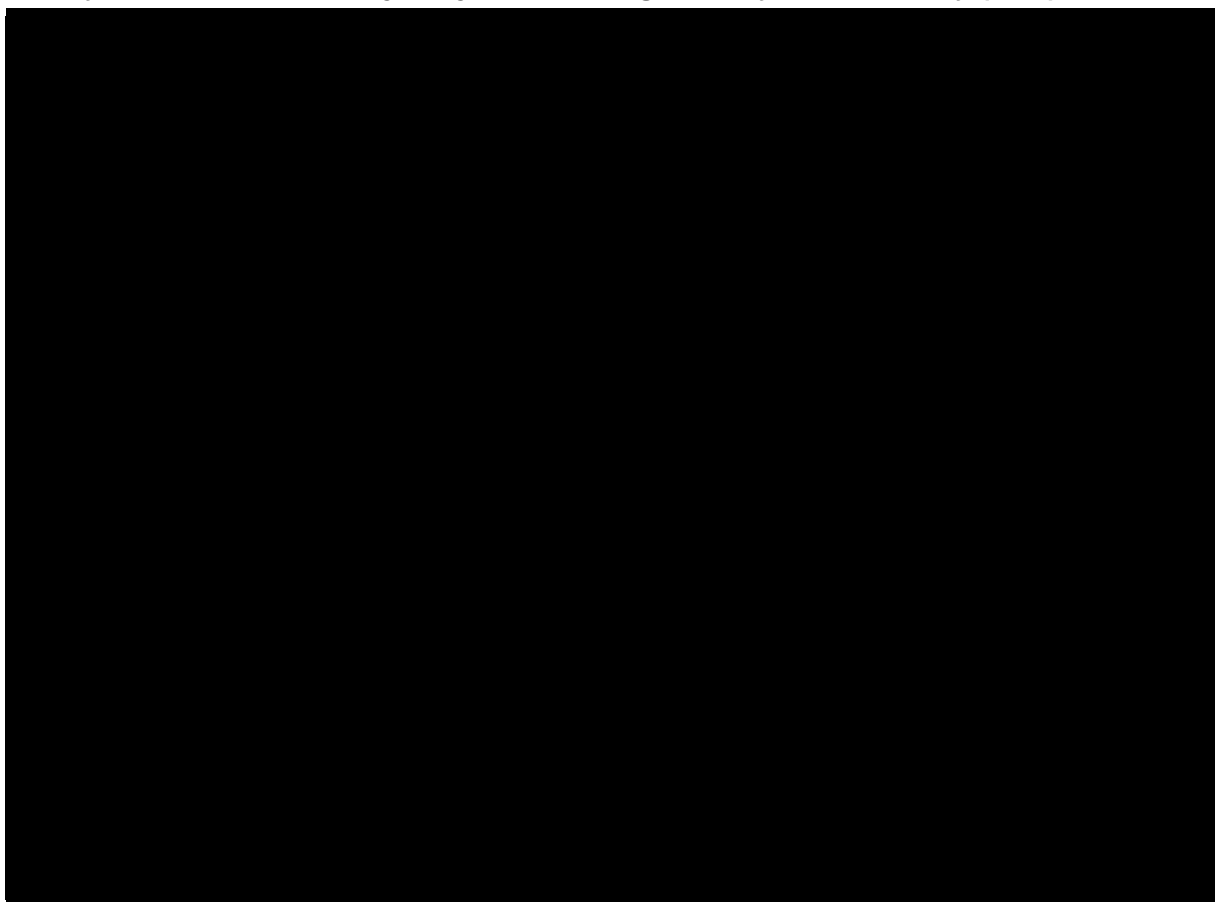


8.5. Całkowity koszt różniący

Całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne zostały podsumowane w poniższej tabeli. Należy wziąć pod uwagę orientacyjny charakter poniższych wartości, który wynika z faktu, że w różnych cyklach modelu oraz w zależności od stanów, w jakich przebywa chory, koszty te mogą się od siebie różnić.

Tabela 36.

Koszty stosowania porównywanych technologii w horyzoncie analizy (PLN)



9. Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 37.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

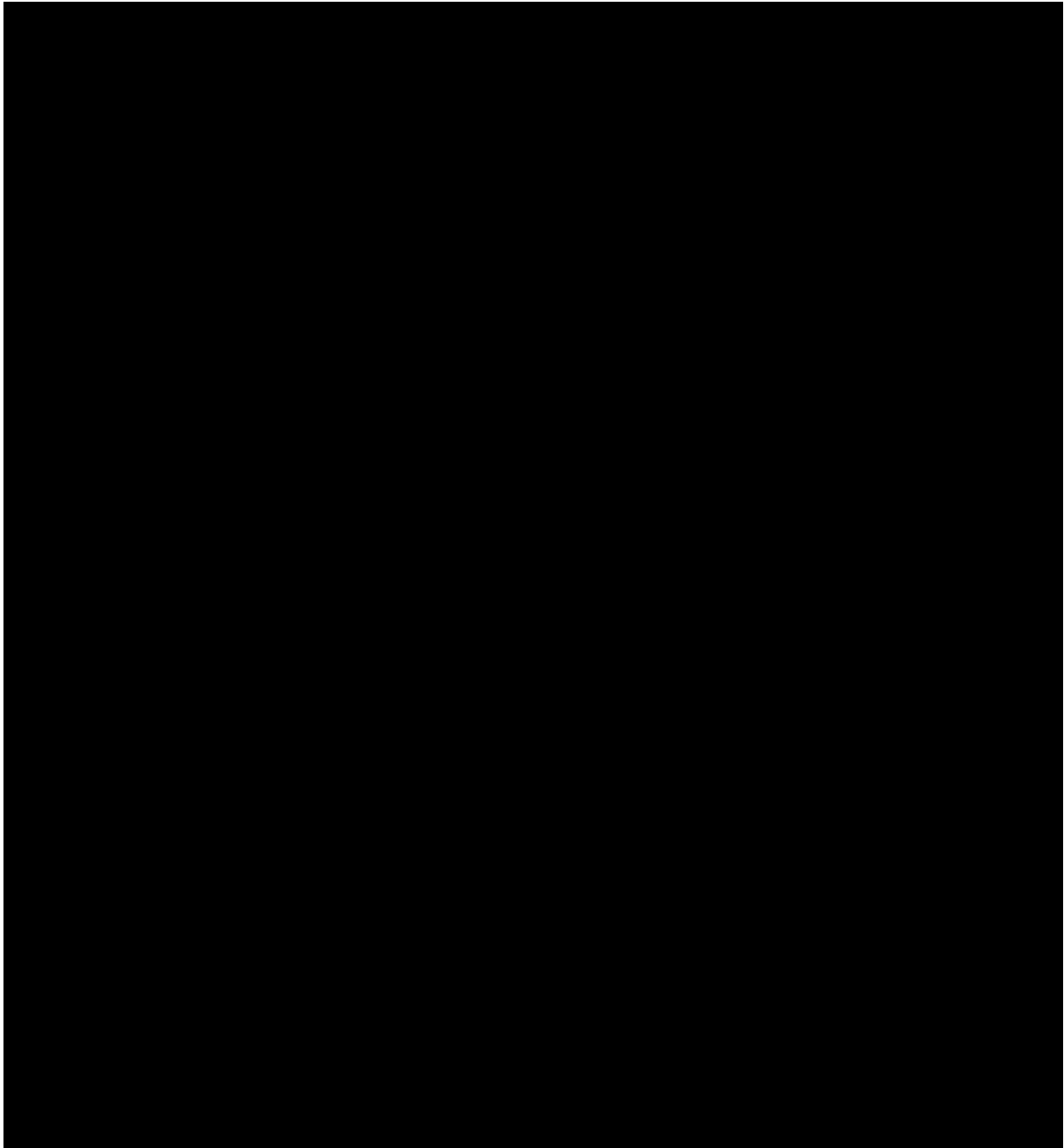
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Dyskonto kosztów i dyskonto efektów zdrowotnych	5%; 3,5%	alter	0%; 0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Horyzont czasowy (lata)	40	alter	5	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT

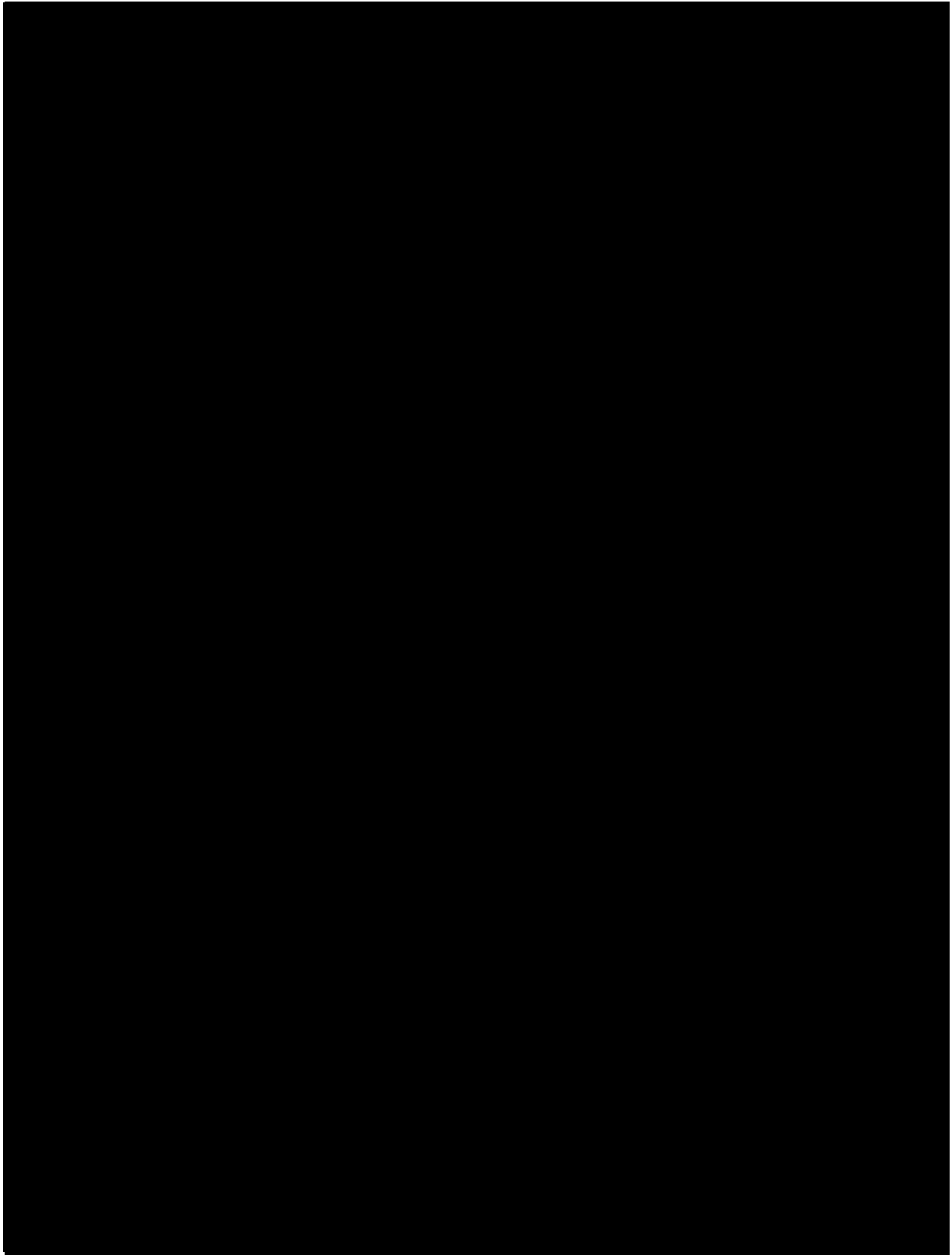
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru

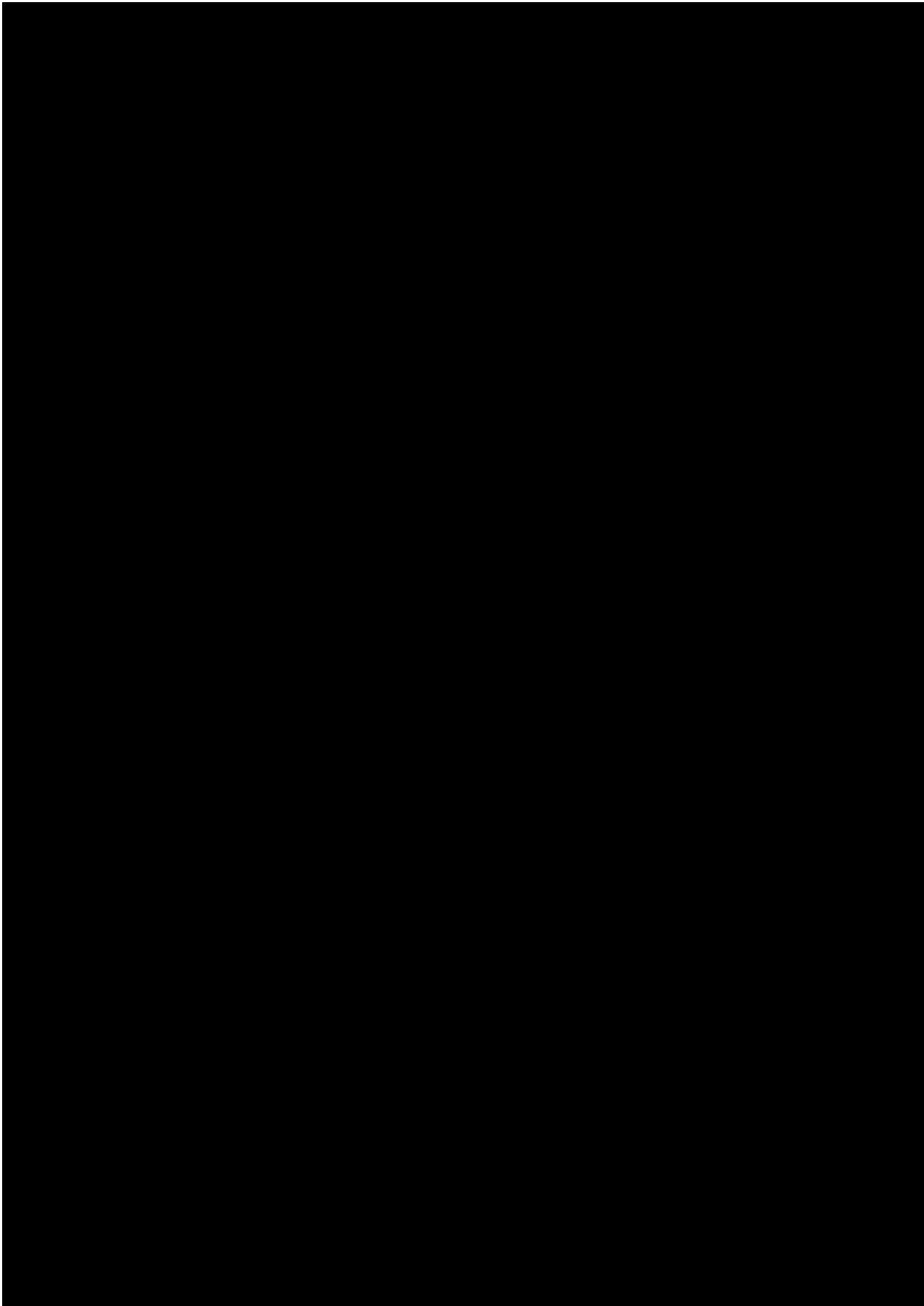
Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
[Redacted content]				

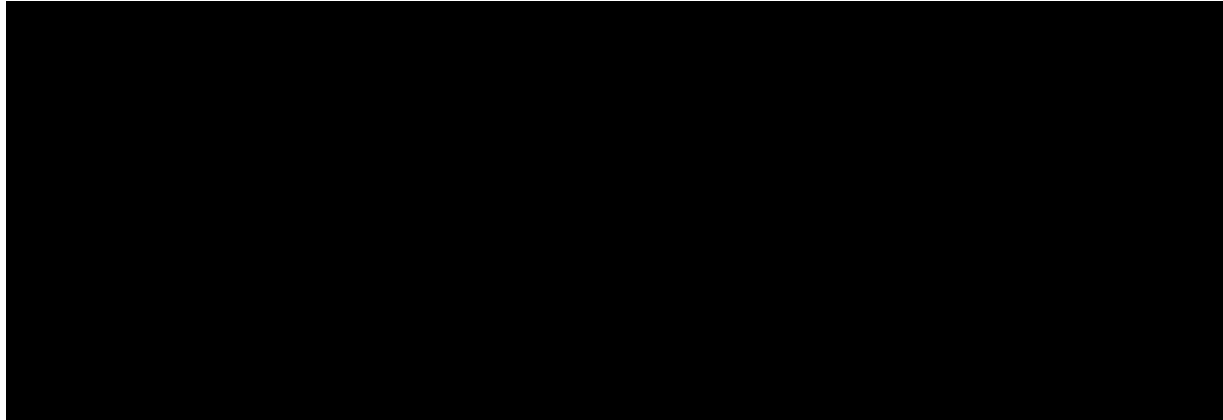
W modelu przyjęto założenia związane z modelowaniem kosztów i wyników zdrowotnych. Dla kluczowych założeń przeprowadzono analizę scenariuszy. Scenariusze analizy podstawowej oraz scenariusze analizy wrażliwości zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości









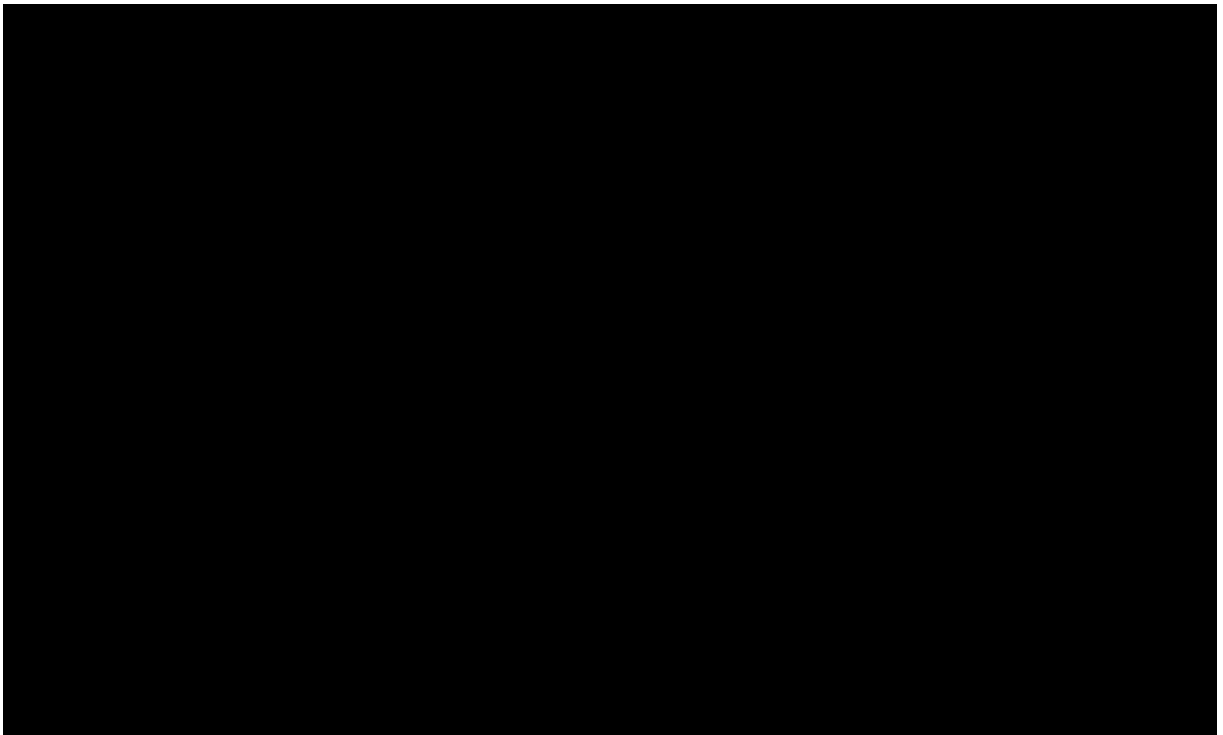
10. Wyniki analizy

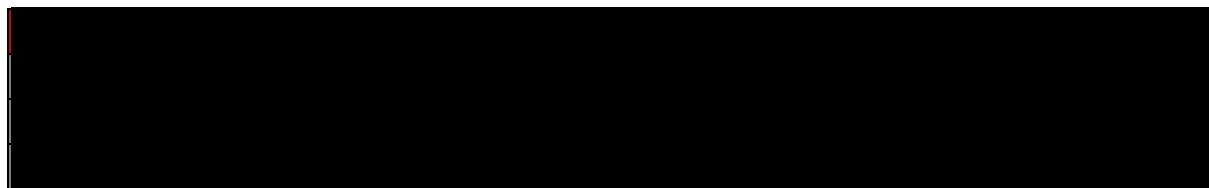
10.1. Analiza kosztów-użyteczności

Podstawowymi wynikami analizy kosztów-użyteczności są inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) oraz cena progowa wnioskowanej technologii medycznej. Koszty i wyniki zdrowotne generowane przez porównywane technologie medyczne, które uwzględniono w kalkulacjach tych wartości wynikowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39.

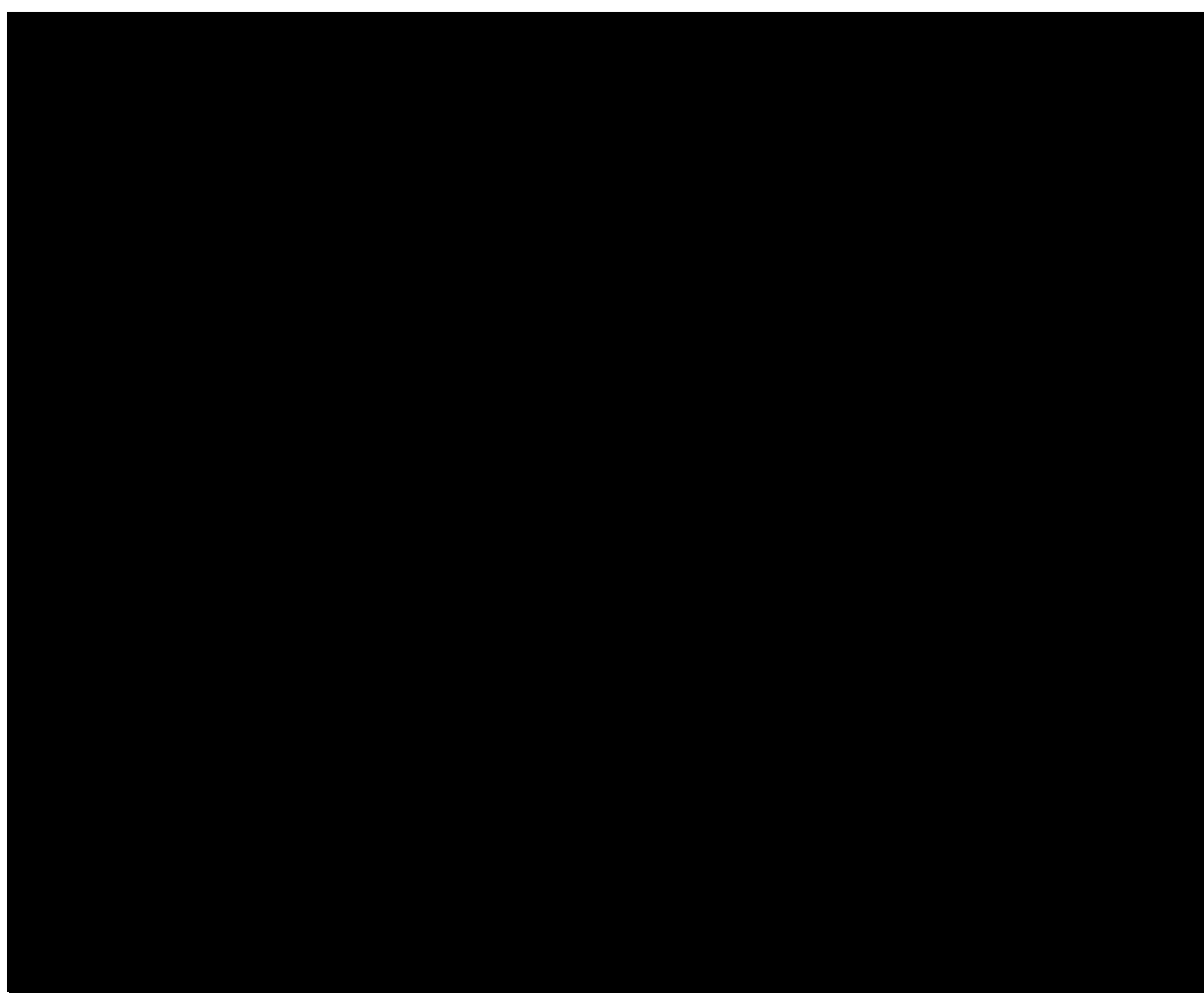
Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora





Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 40.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku

A large black rectangular redaction box covering the entire table content.

10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji

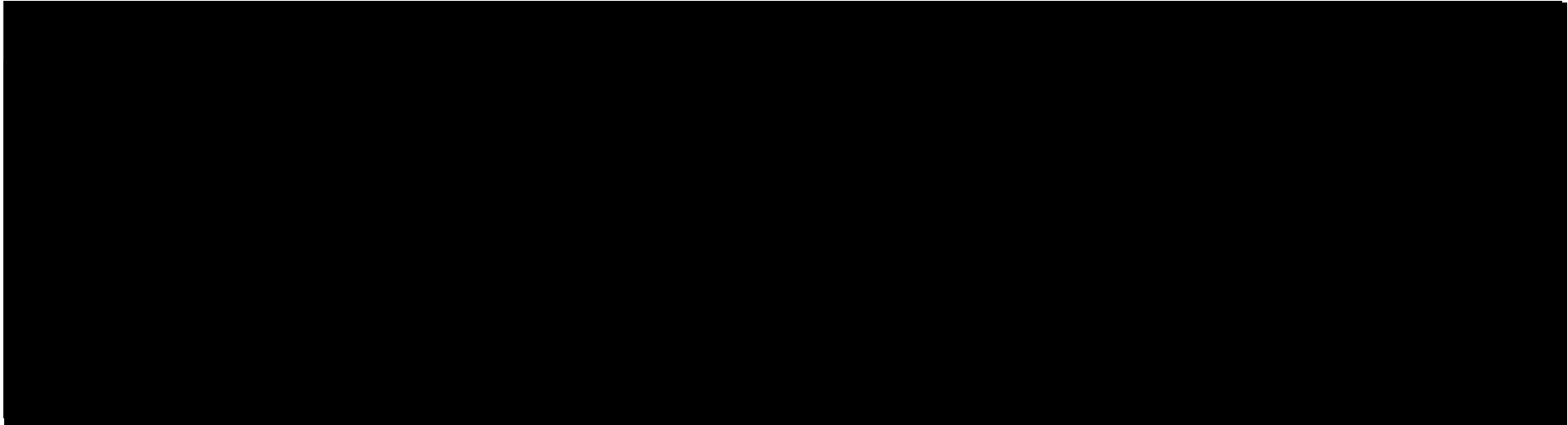
Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych. Parametry te określono w rozdziale 9.

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów. Parametry te określono w rozdziale 9.

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

Tabela 41.

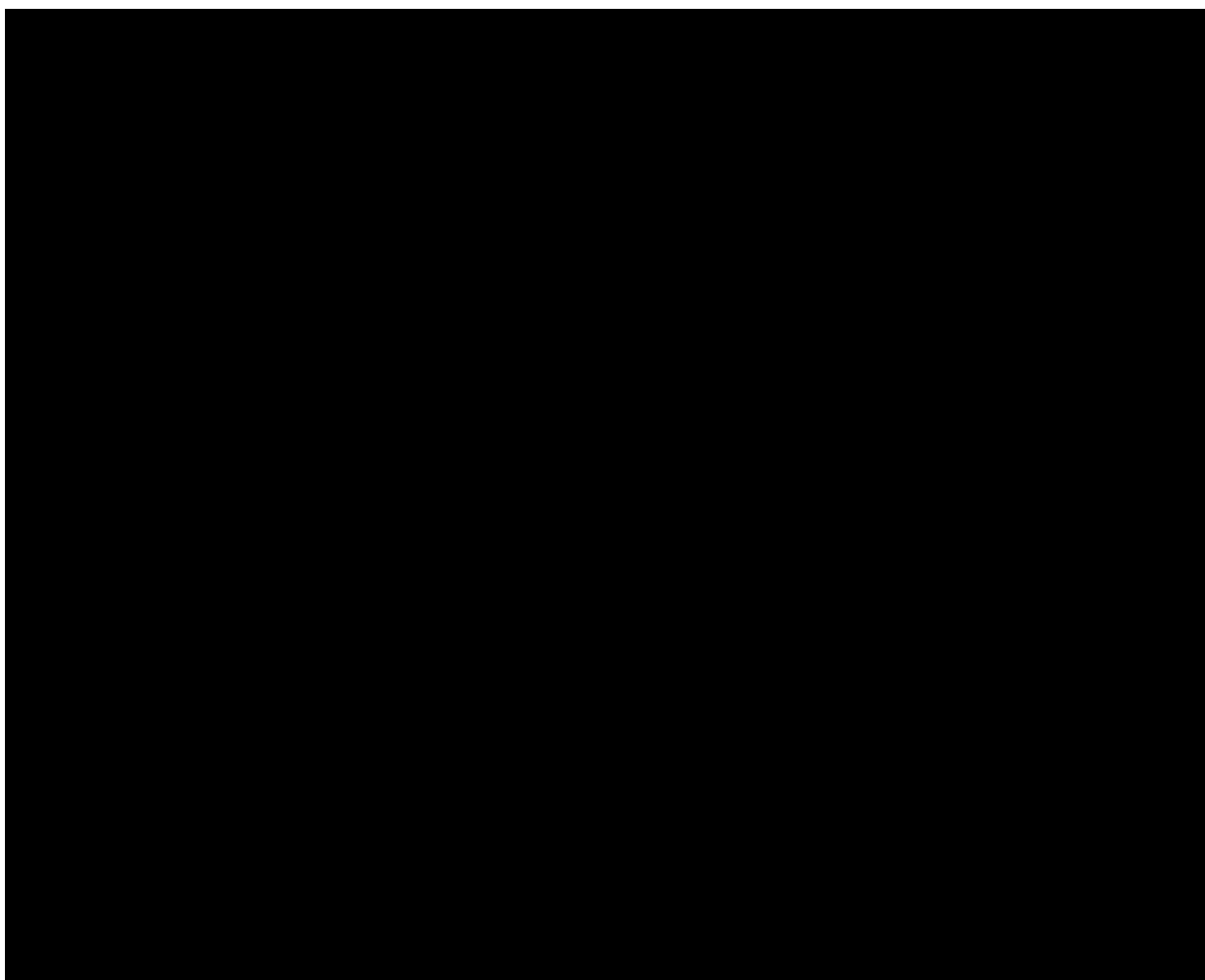
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną

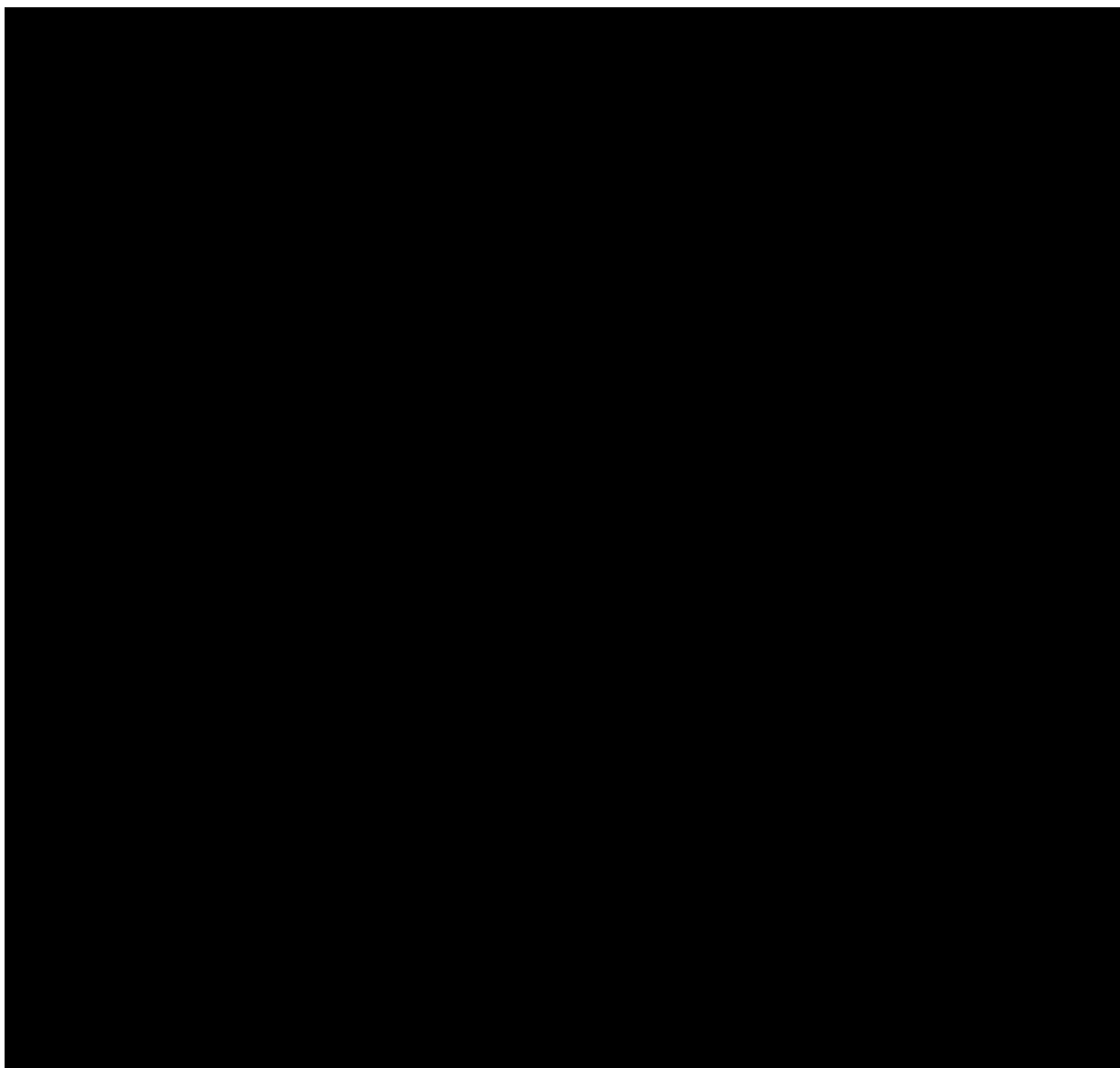
A large black rectangular area covering the entire content of the table, indicating that the data has been redacted.

10.3. Analiza CUR

Zgodnie z art. 13. ust. 3. i 4. *Ustawy o refundacji* oraz *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, ponieważ w ramach *Analizy klinicznej* nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższą skuteczność technologii wnioskowanej od technologii dotychczas refundowanych w danym wskazaniu, obliczono współczynniki kosztów-użyteczności (CUR) dla porównywanych schematów. Na tej podstawie oszacowano cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której współczynnik CUR wnioskowanej technologii medycznej jest nie wyższy od współczynnika CUR technologii dotychczas refundowanej w analizowanym wskazaniu o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Wyniki analizy dla wyników wariantu podstawowego analizy ekonomicznej przedstawiono w poniższych tabelach.





11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

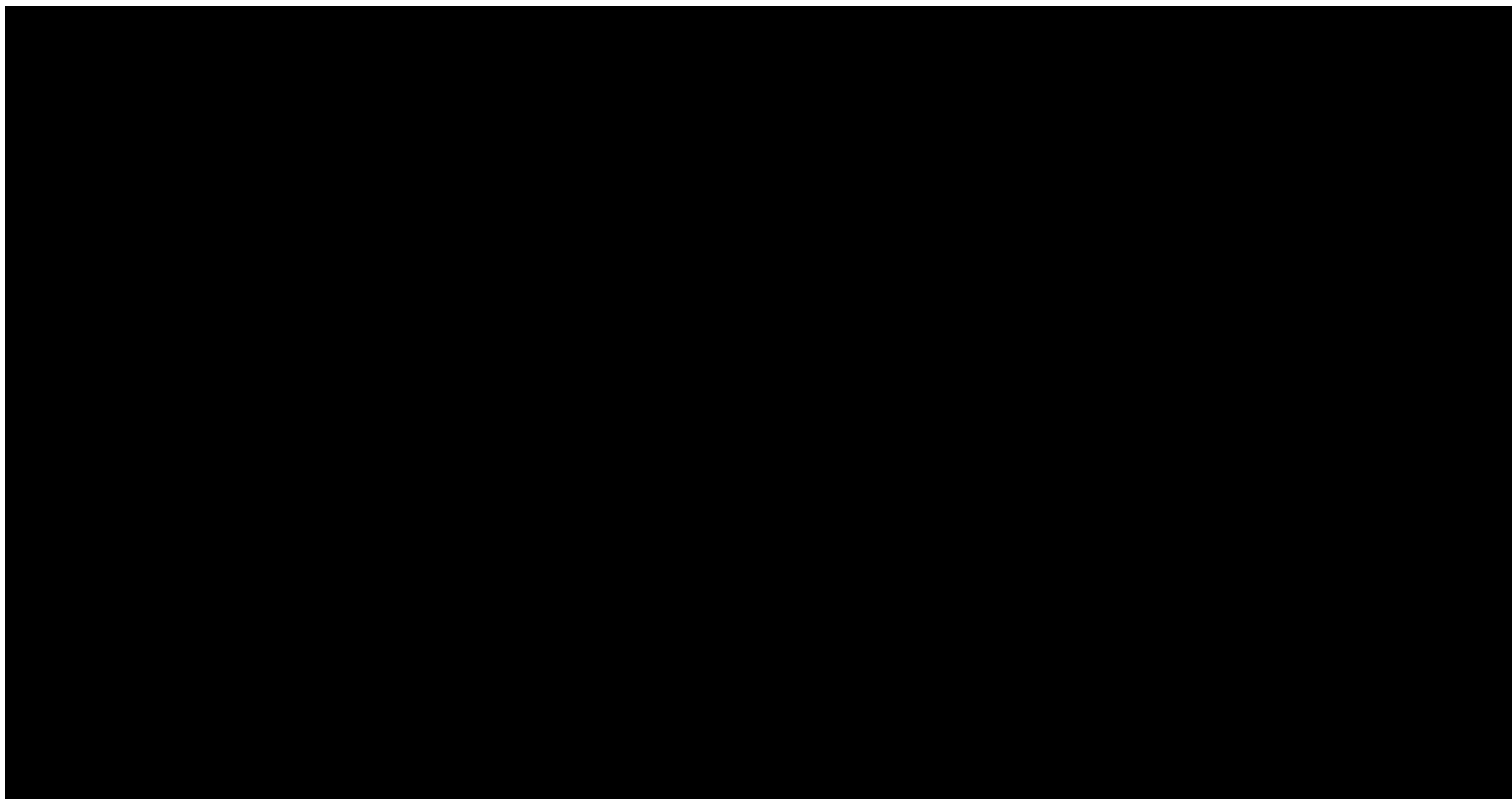
Jednokierunkową analizę wrażliwości przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla parametrów tych przeprowadzono analizę wartości skrajnych (ang. *extreme value analysis*), która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych.

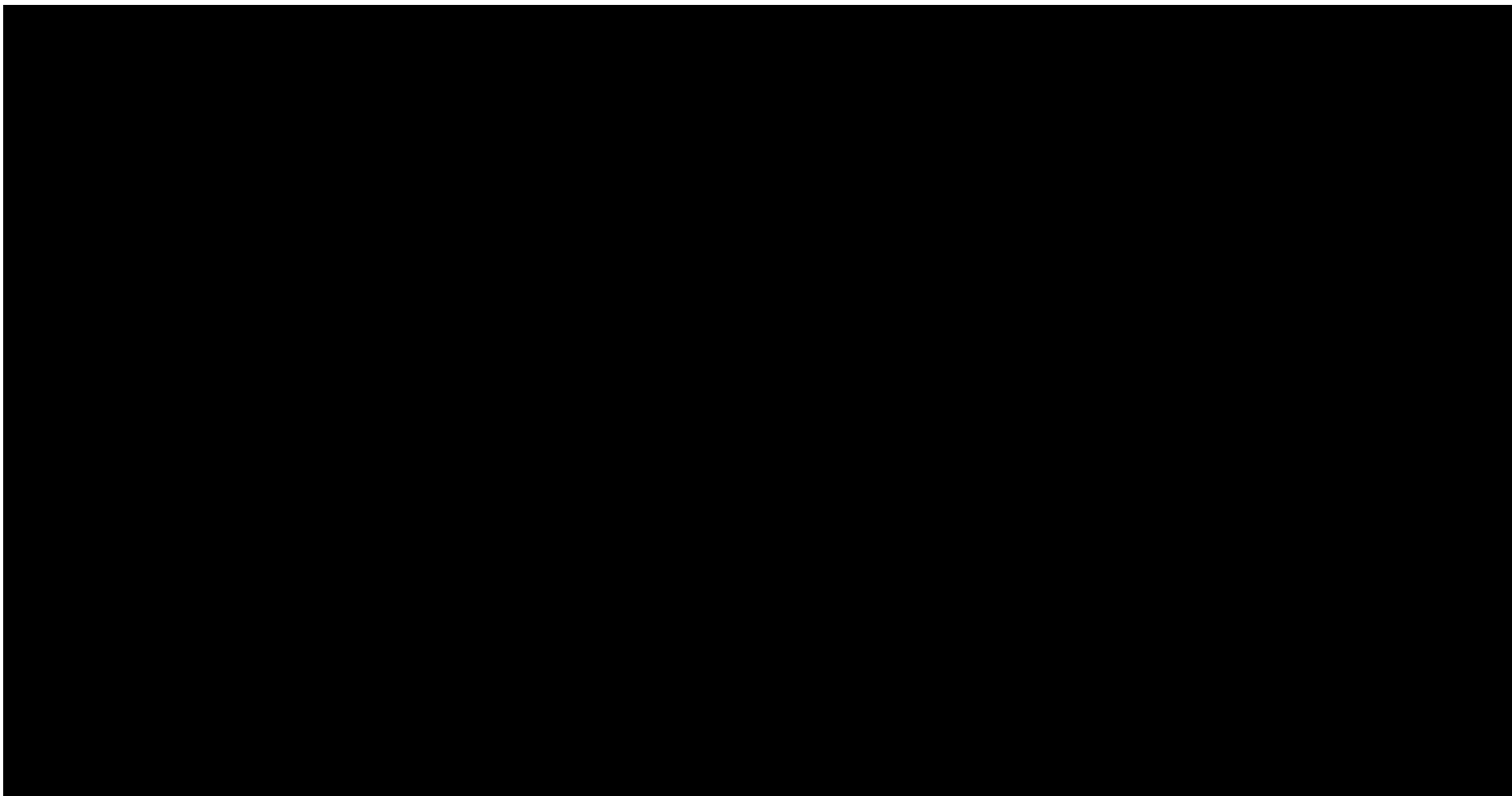
W analizie wrażliwości uwzględniono ponadto alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów (analiza scenariuszy).

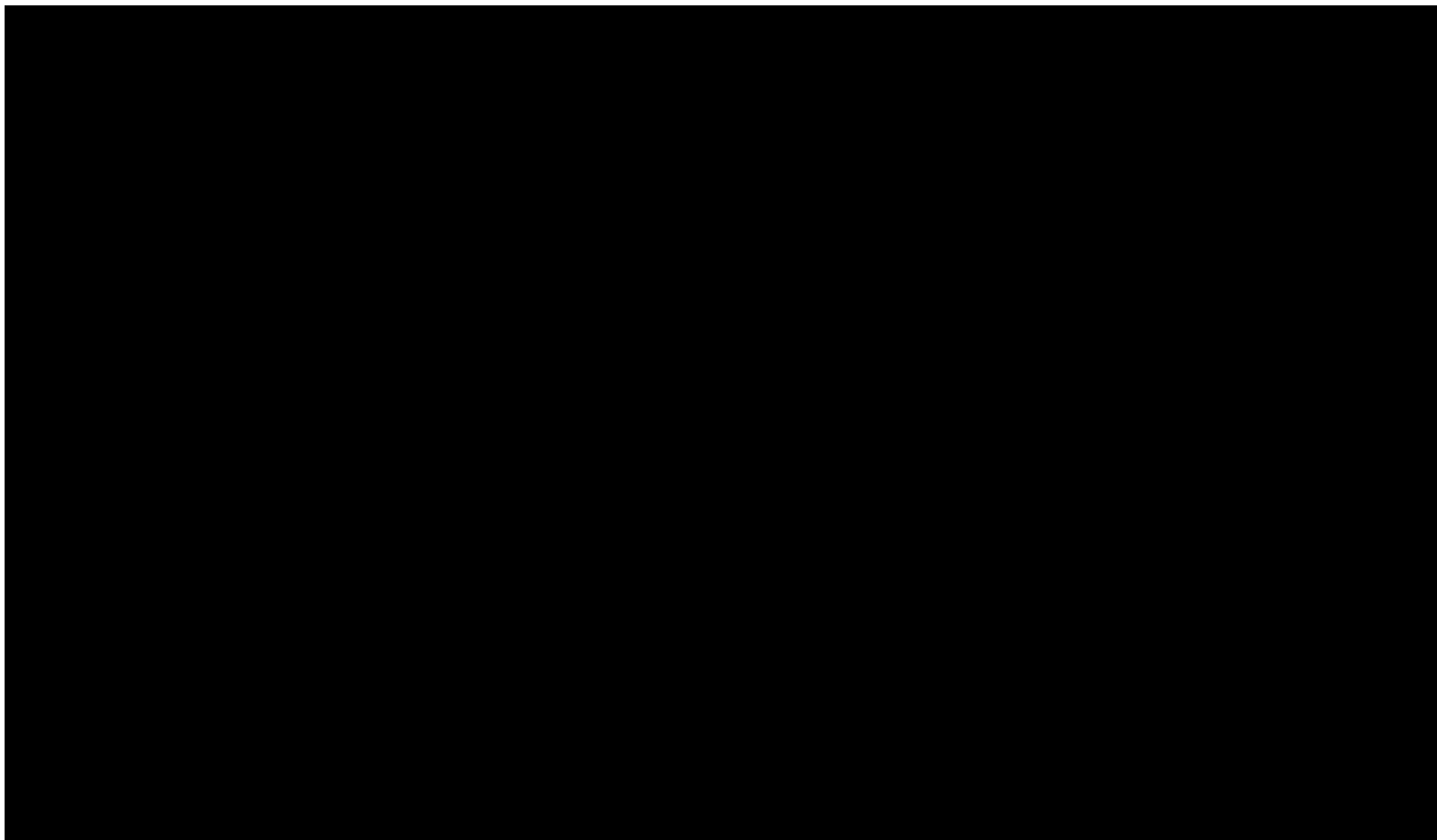
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 9.

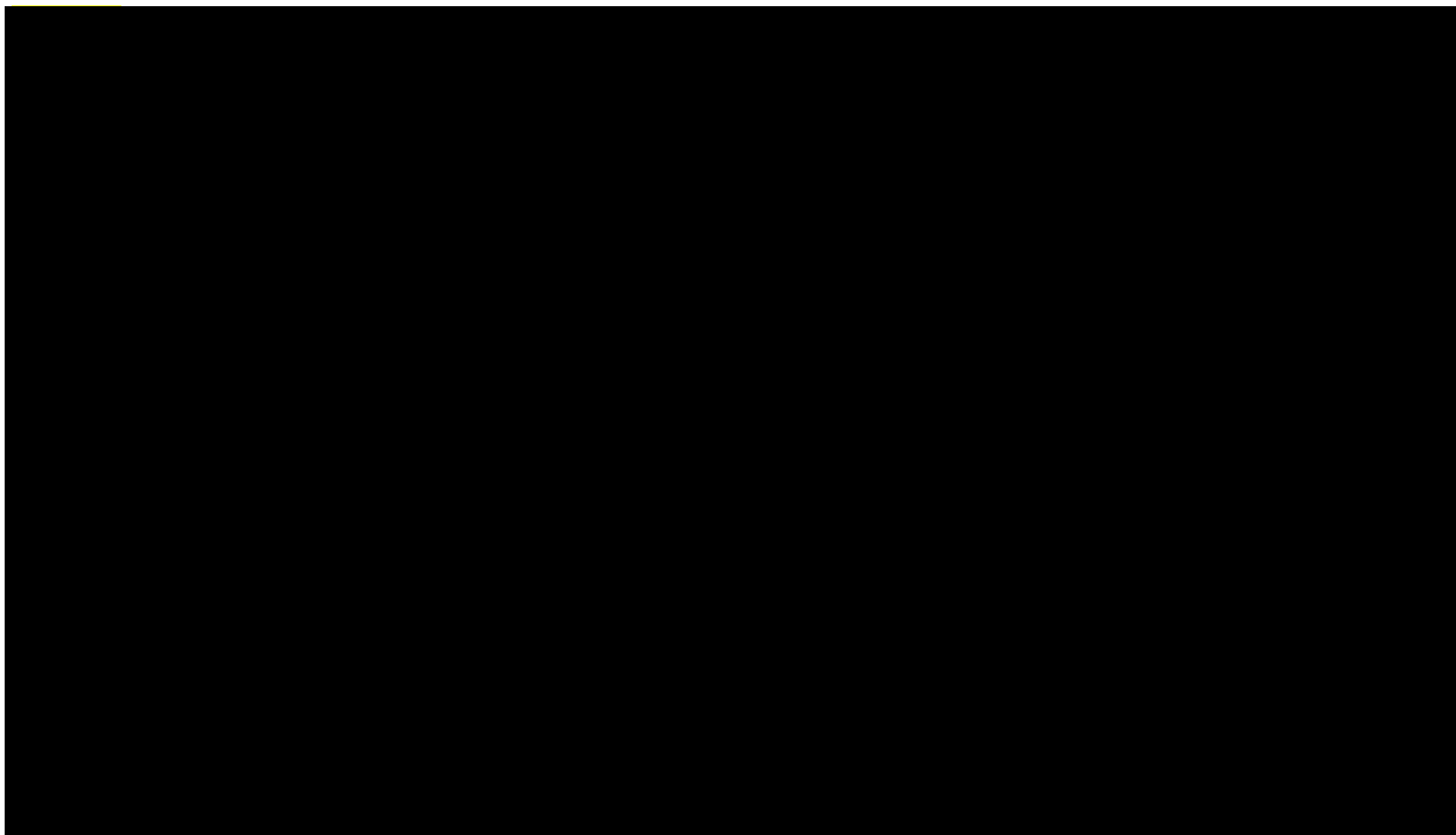
11.1. Analiza wartości skrajnych

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









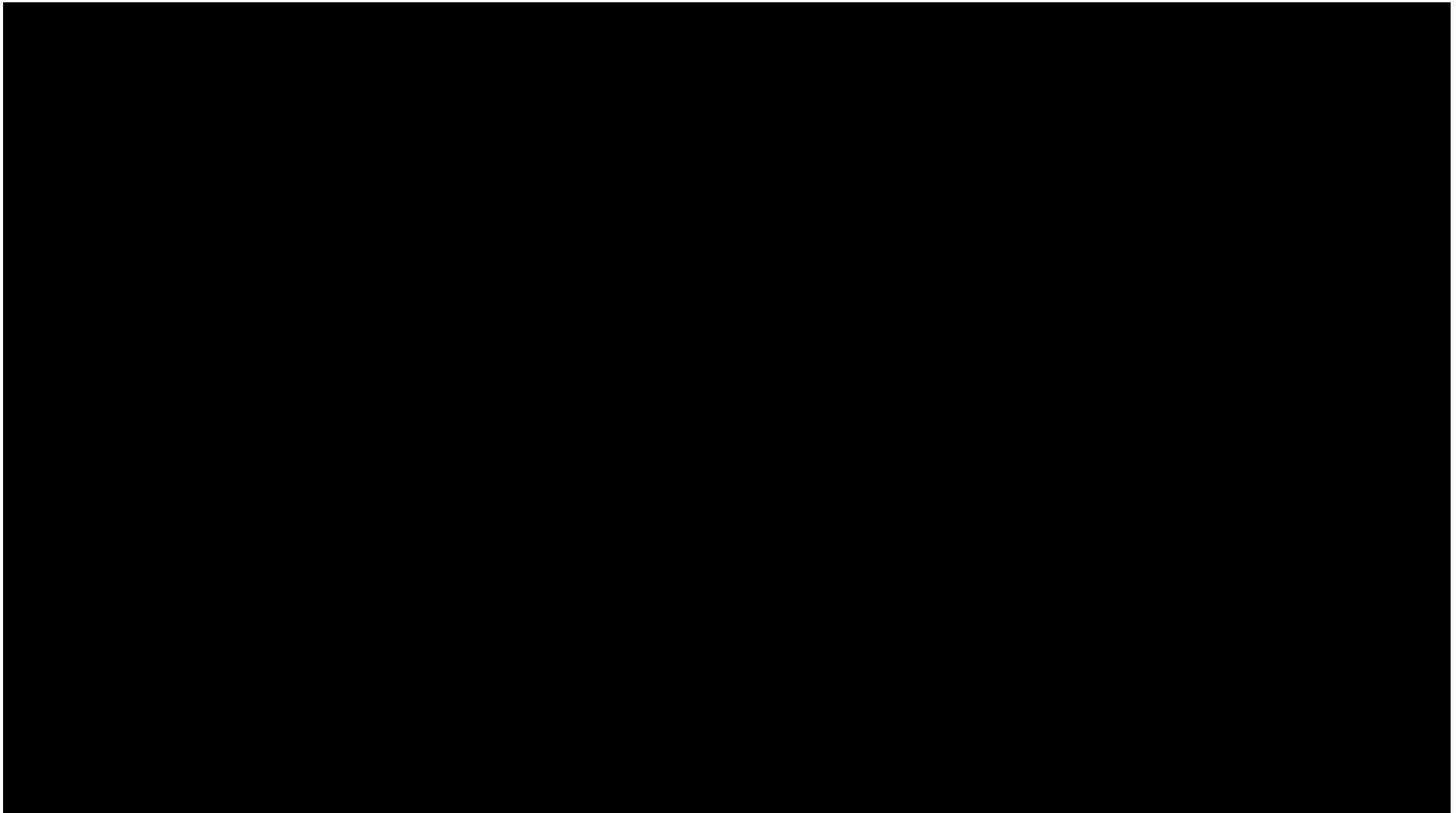
[Redacted text block]

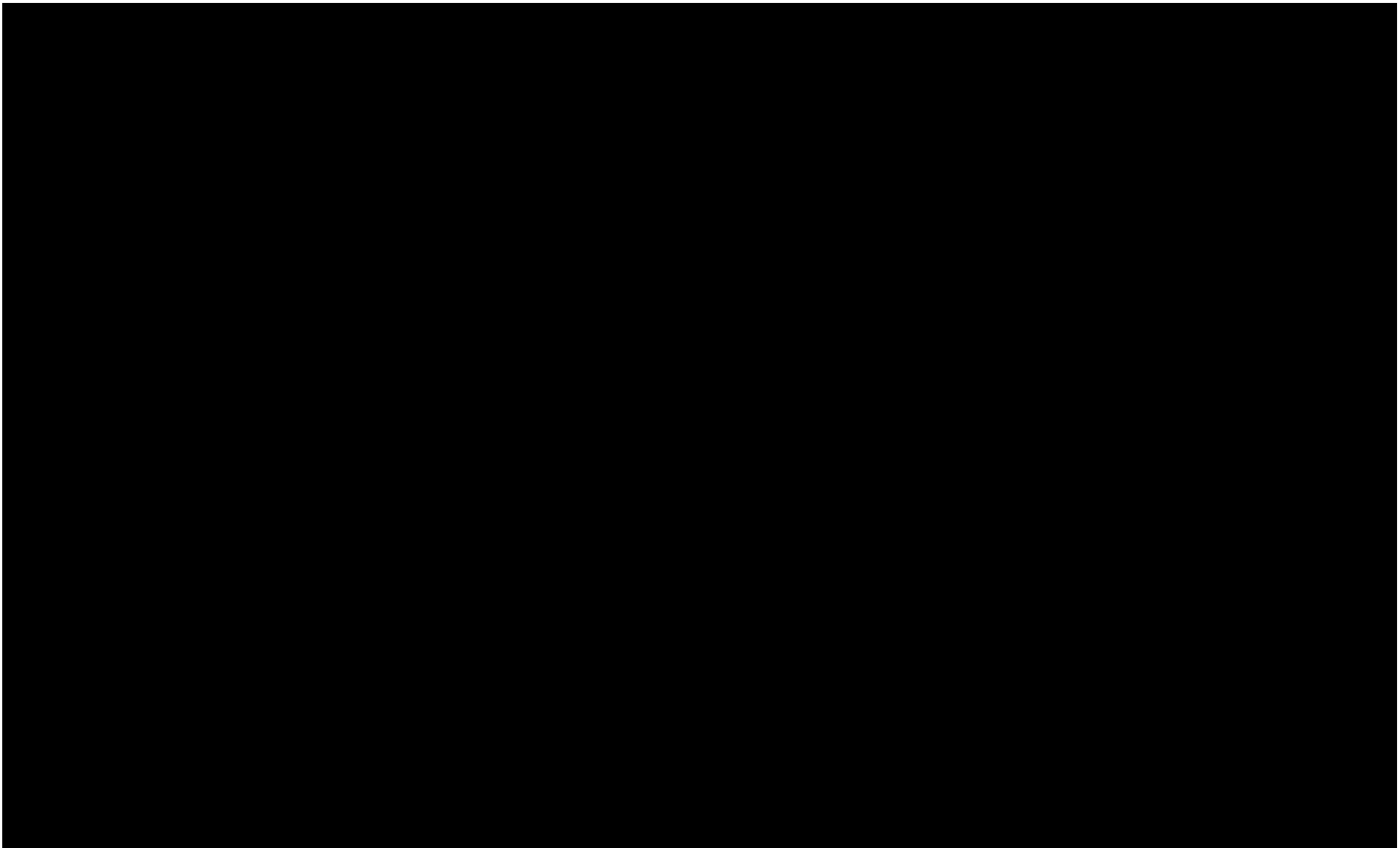
[Redacted text block]

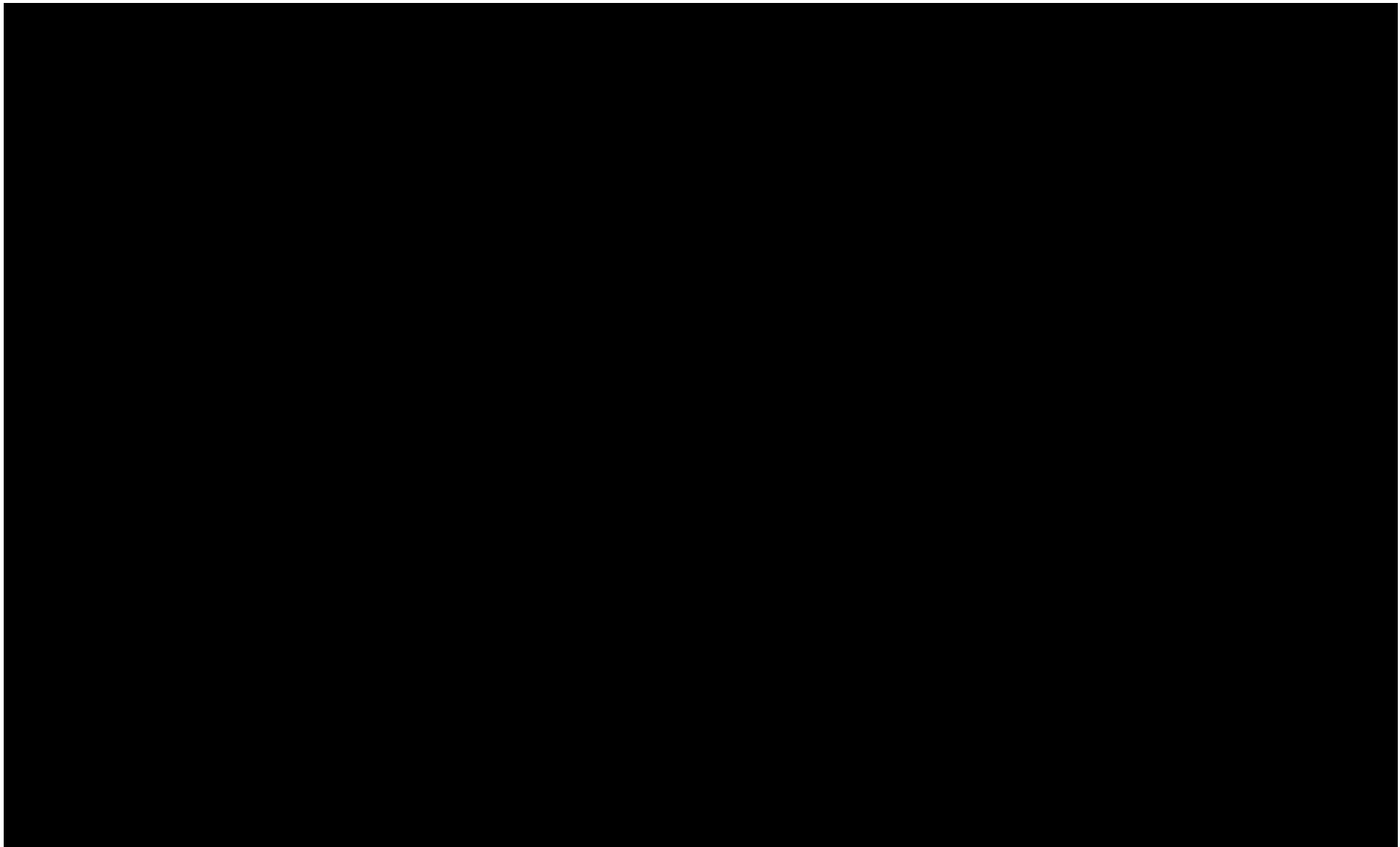
[Redacted text block]

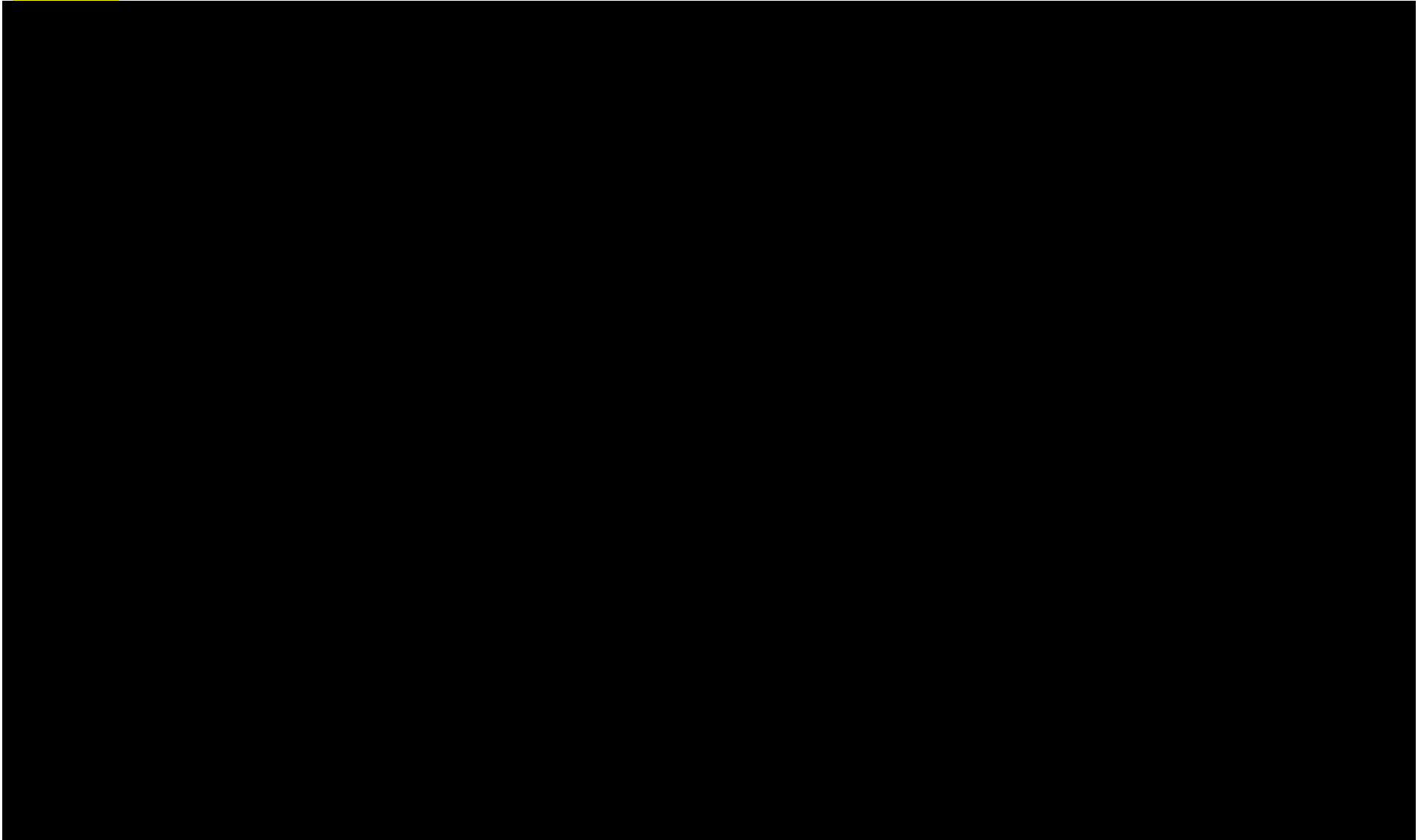
11.2. Analiza scenariuszy

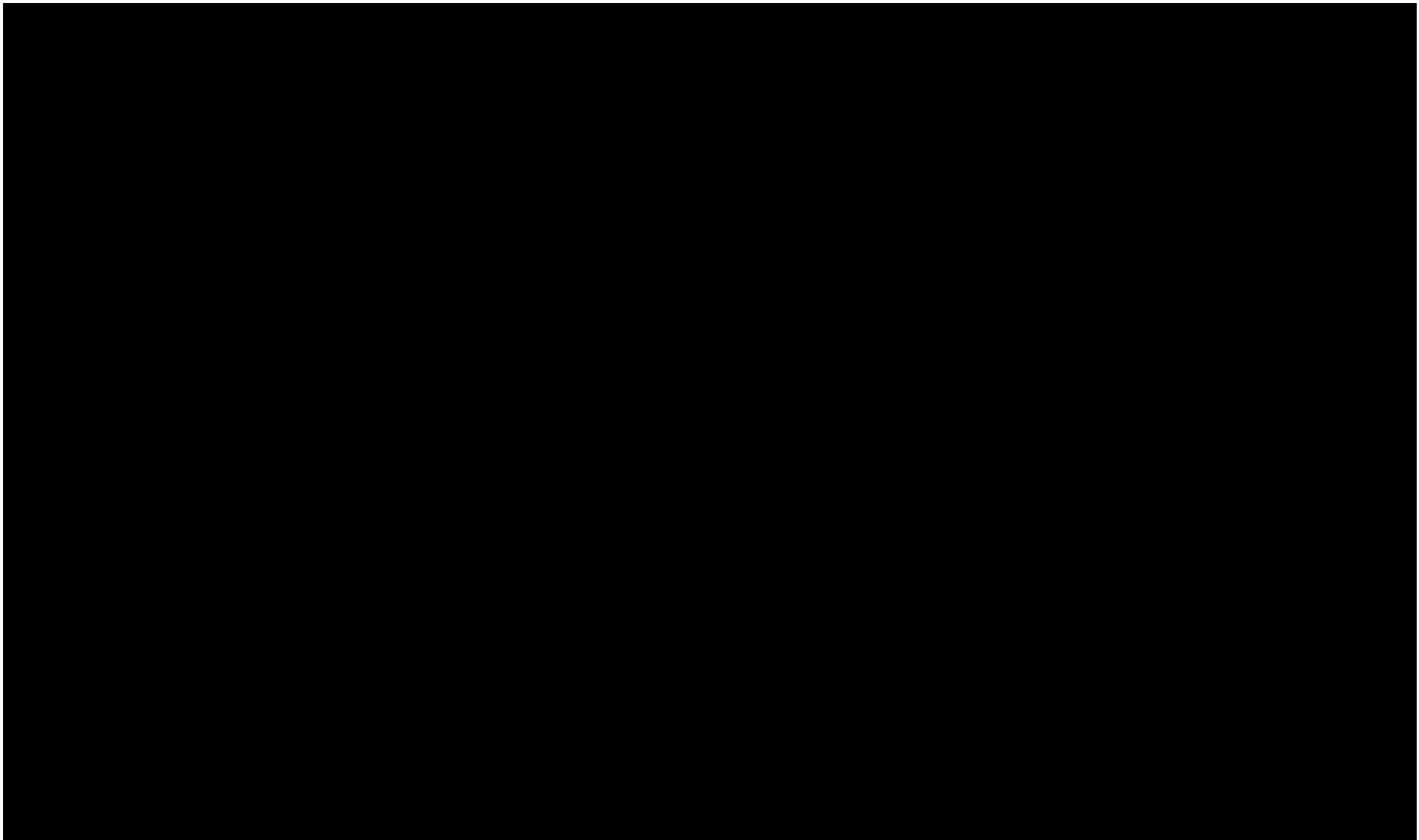
W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla dodatkowych scenariuszy uwzględnionych w niniejszej analizie.

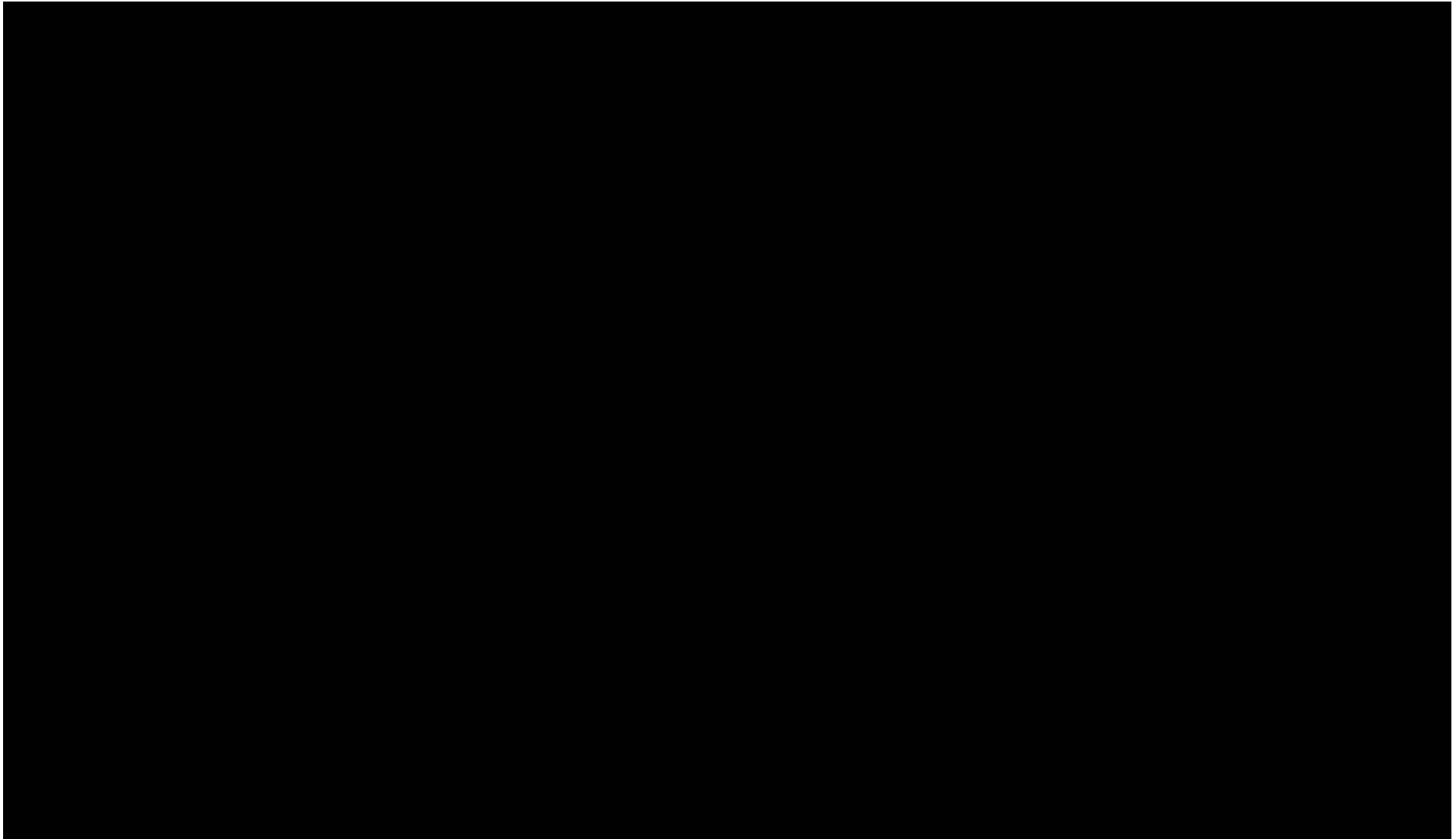


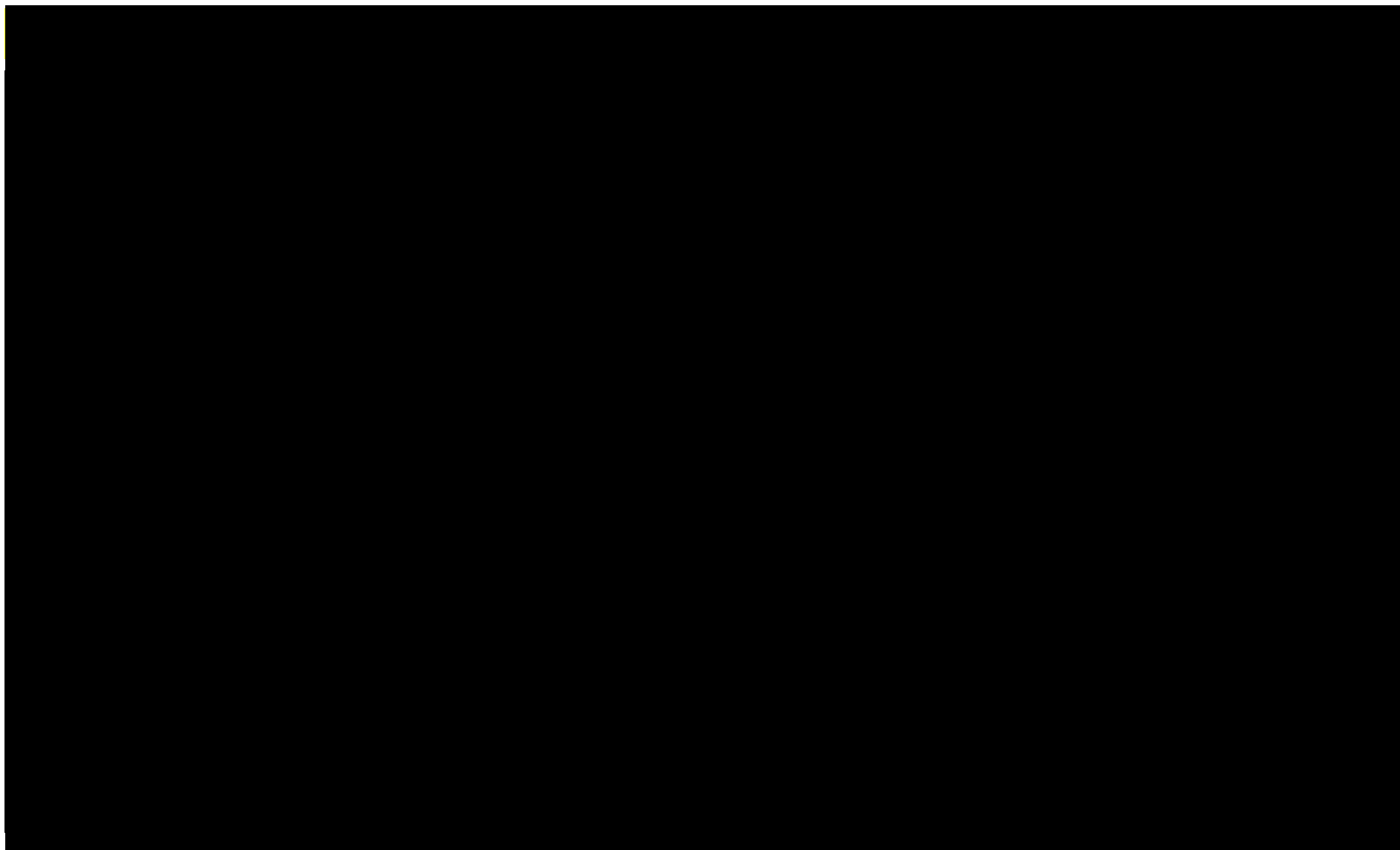


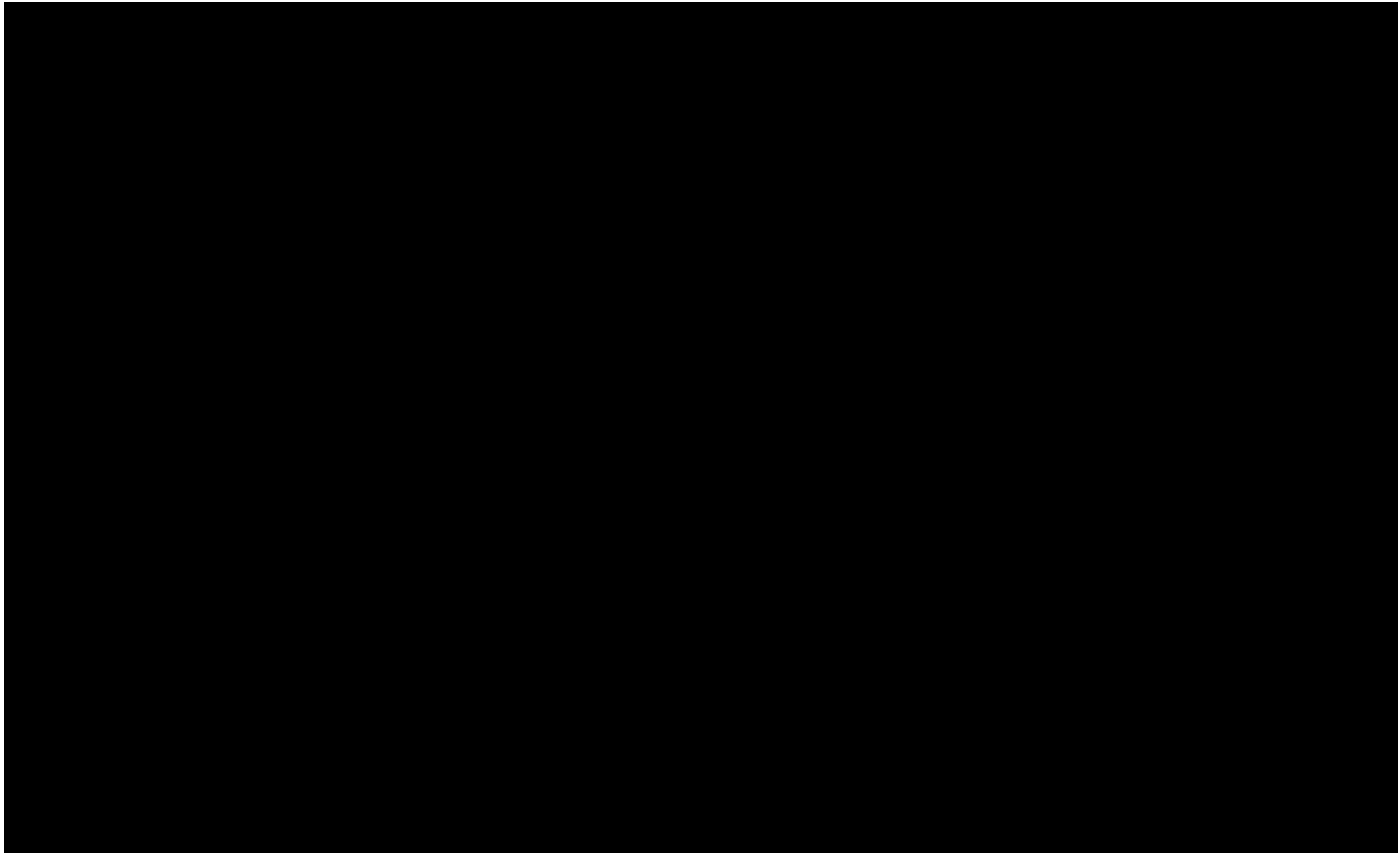


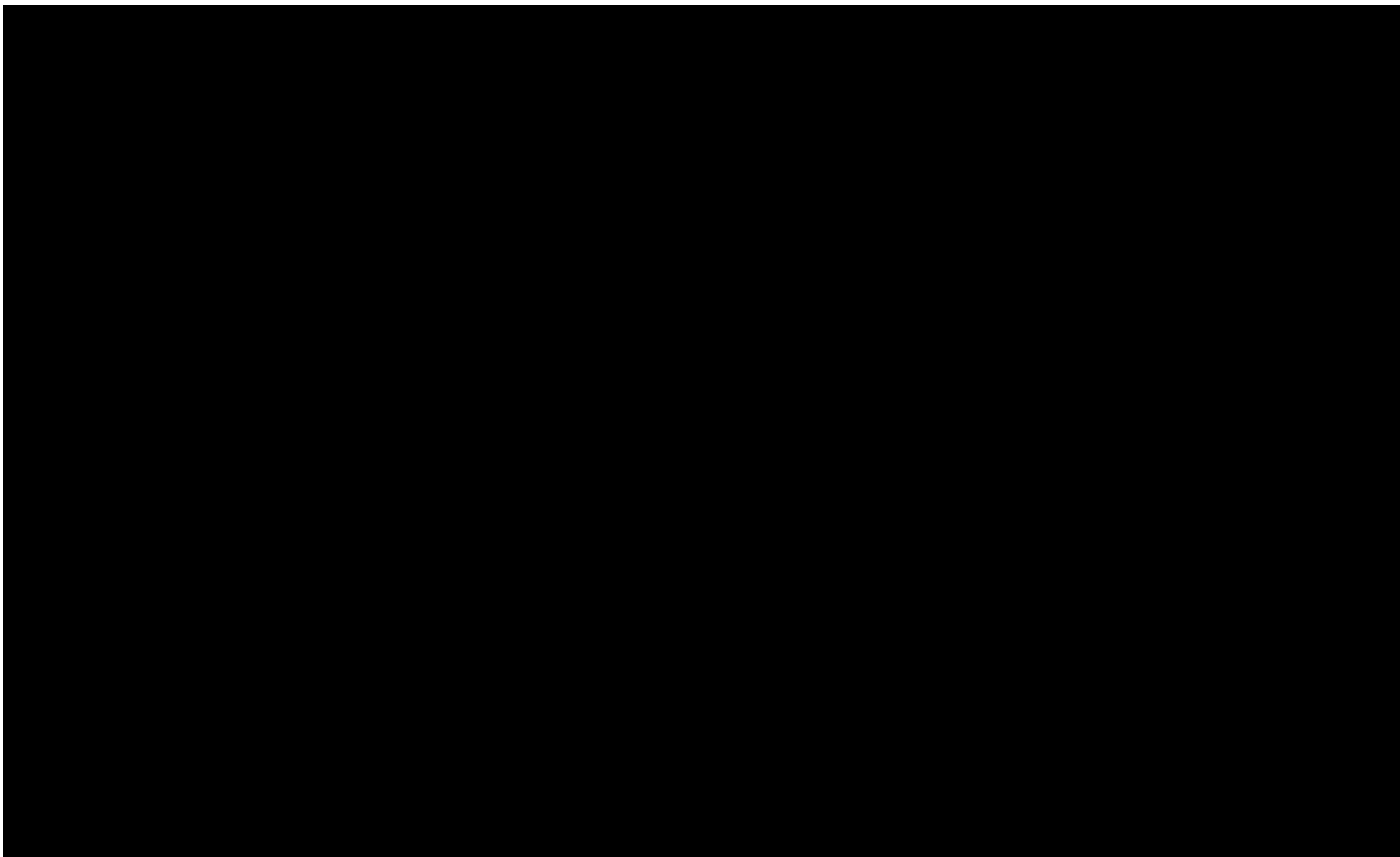


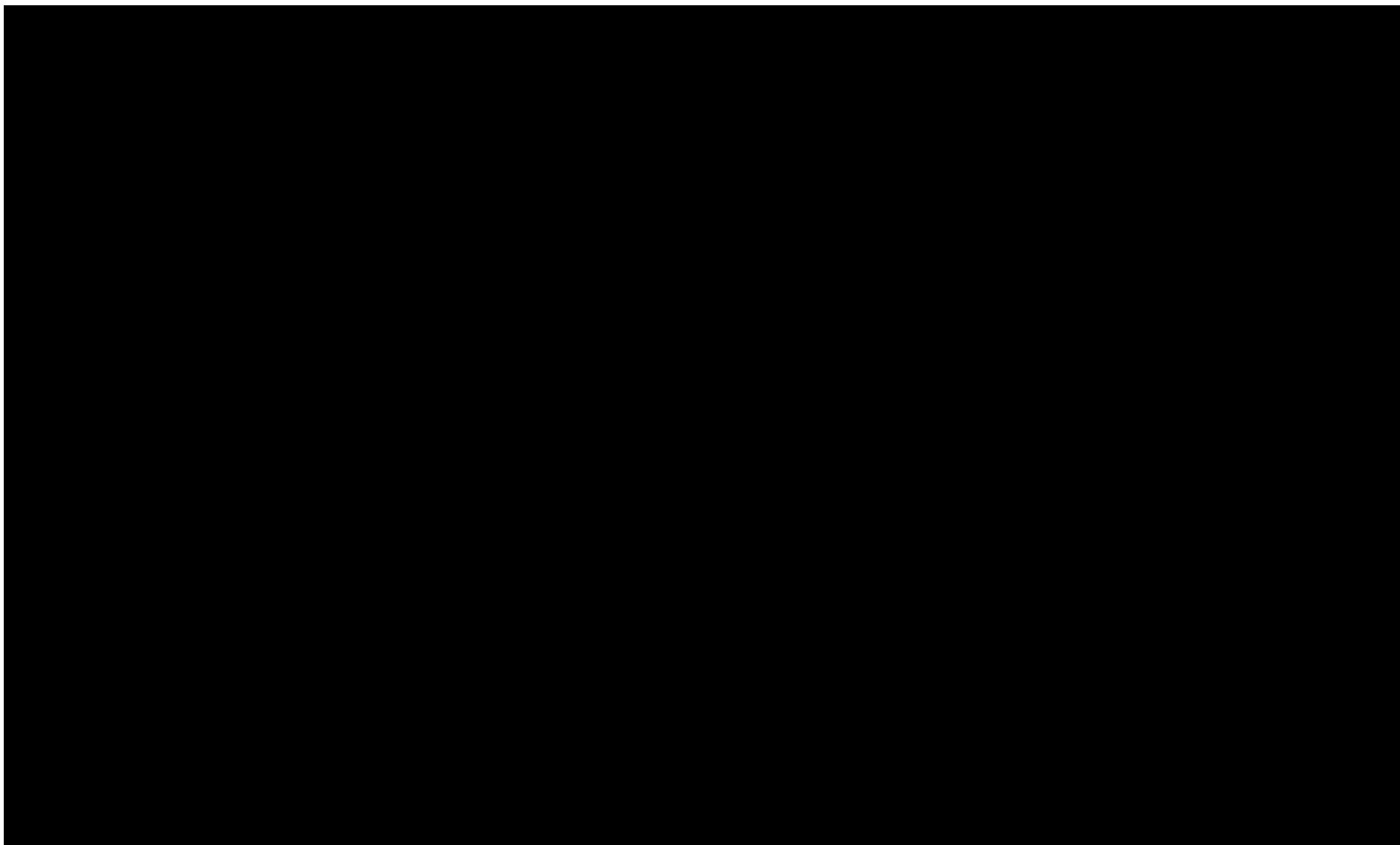


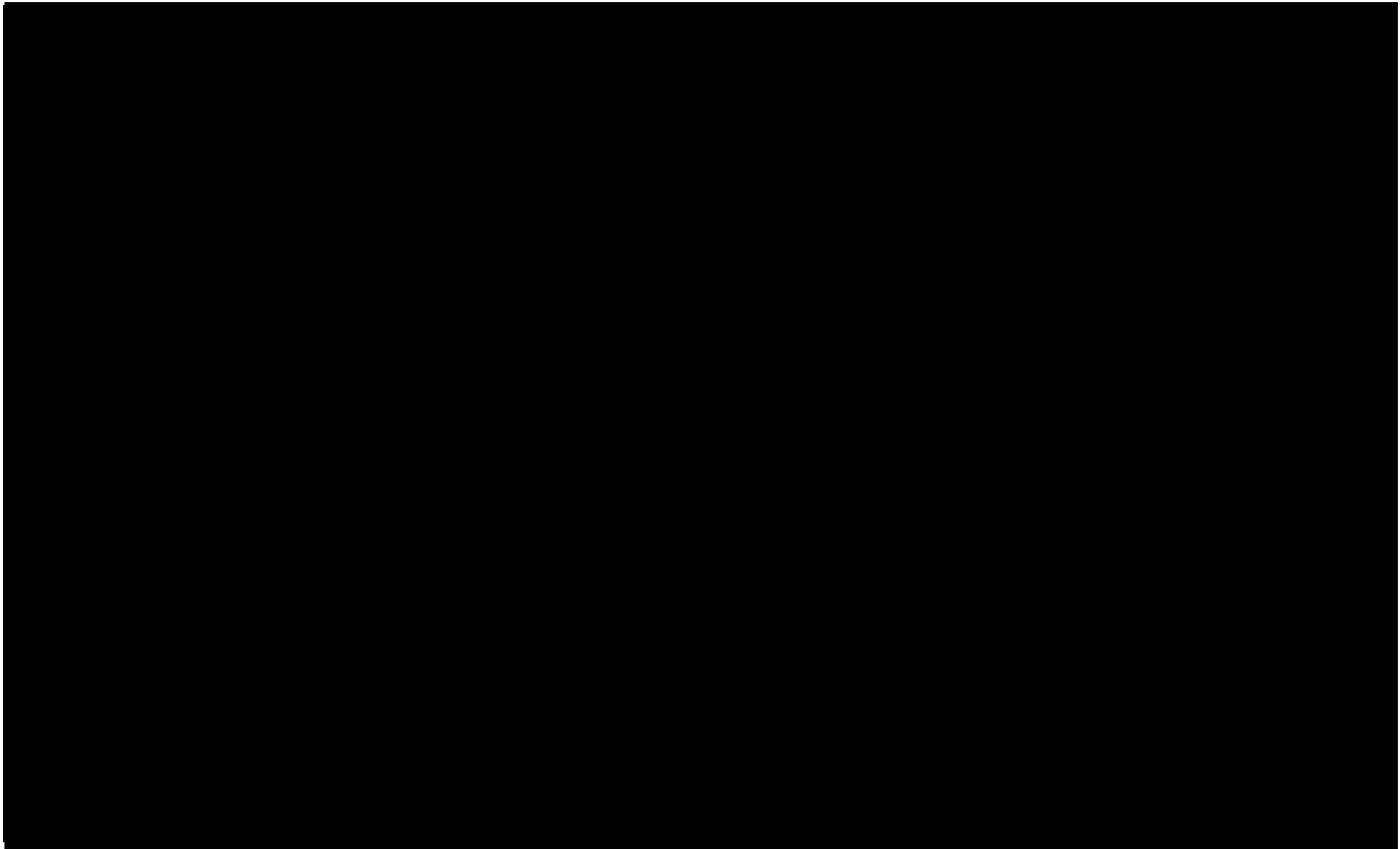


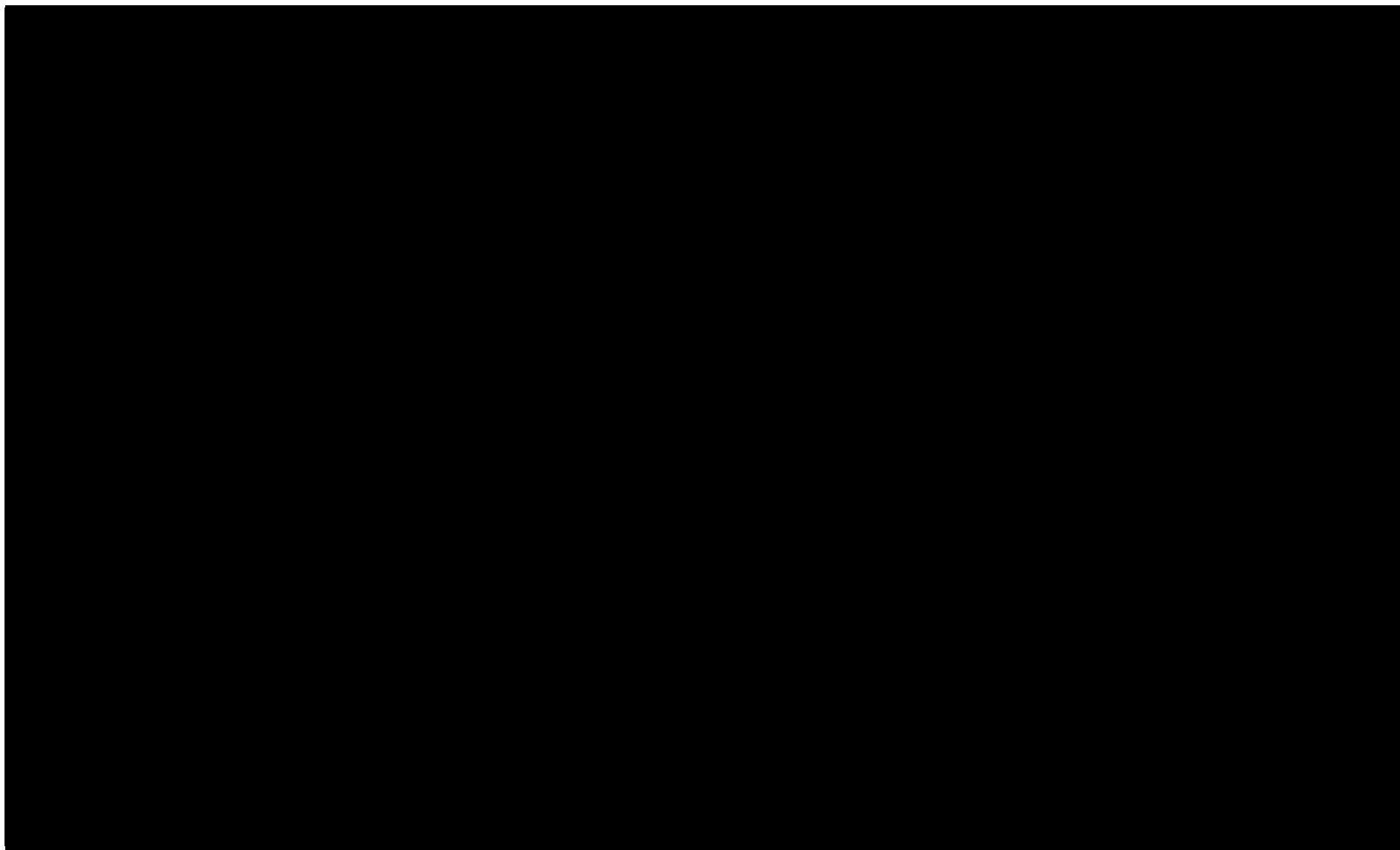


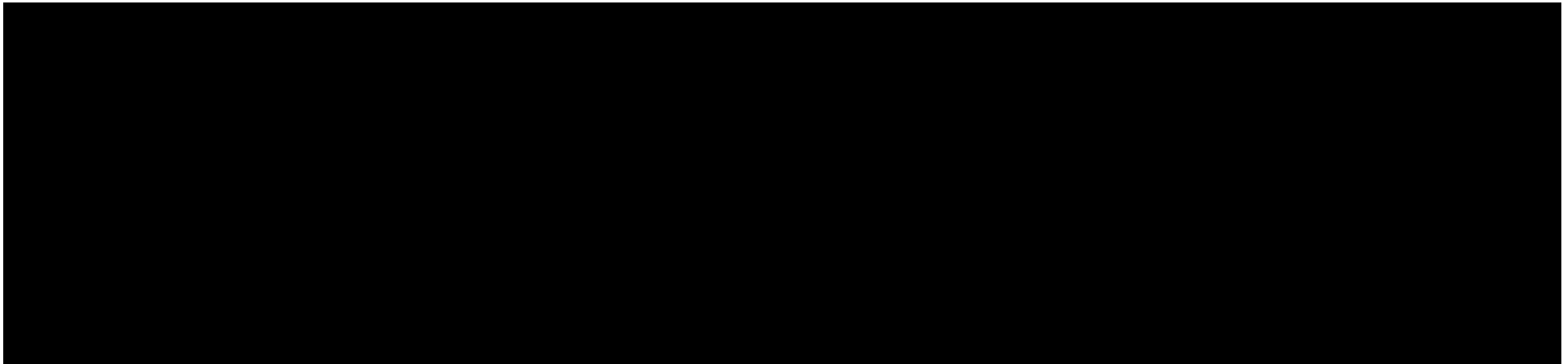












[Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]

⊕ [Redacted text block]


[Redacted text block]

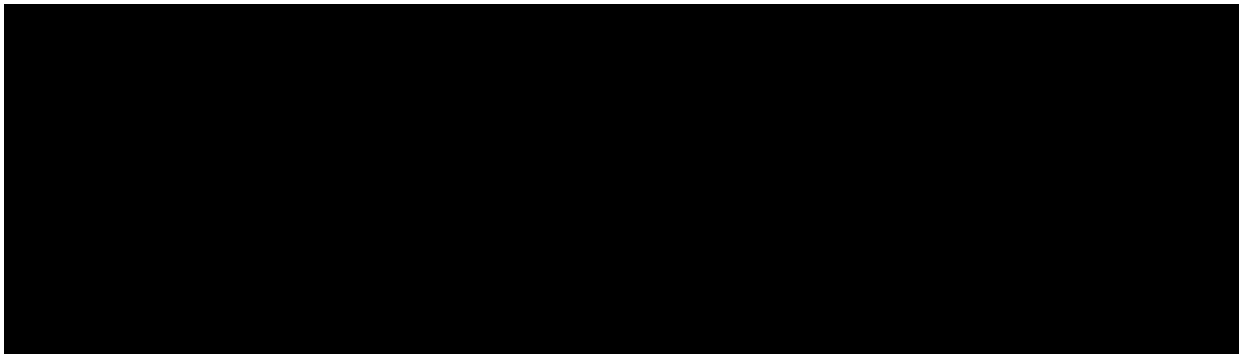
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

Zmienne użyte w wielokierunkowej analizie wrażliwości wraz z parametrami uwzględnionych rozkładów do modelowania zmienności, wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 52.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości



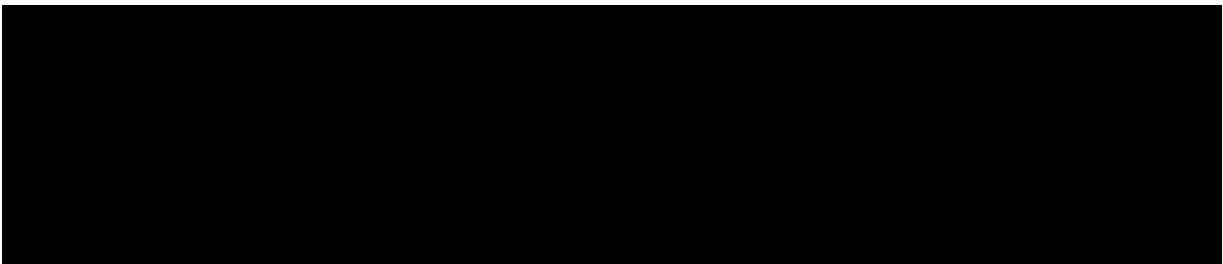


12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej



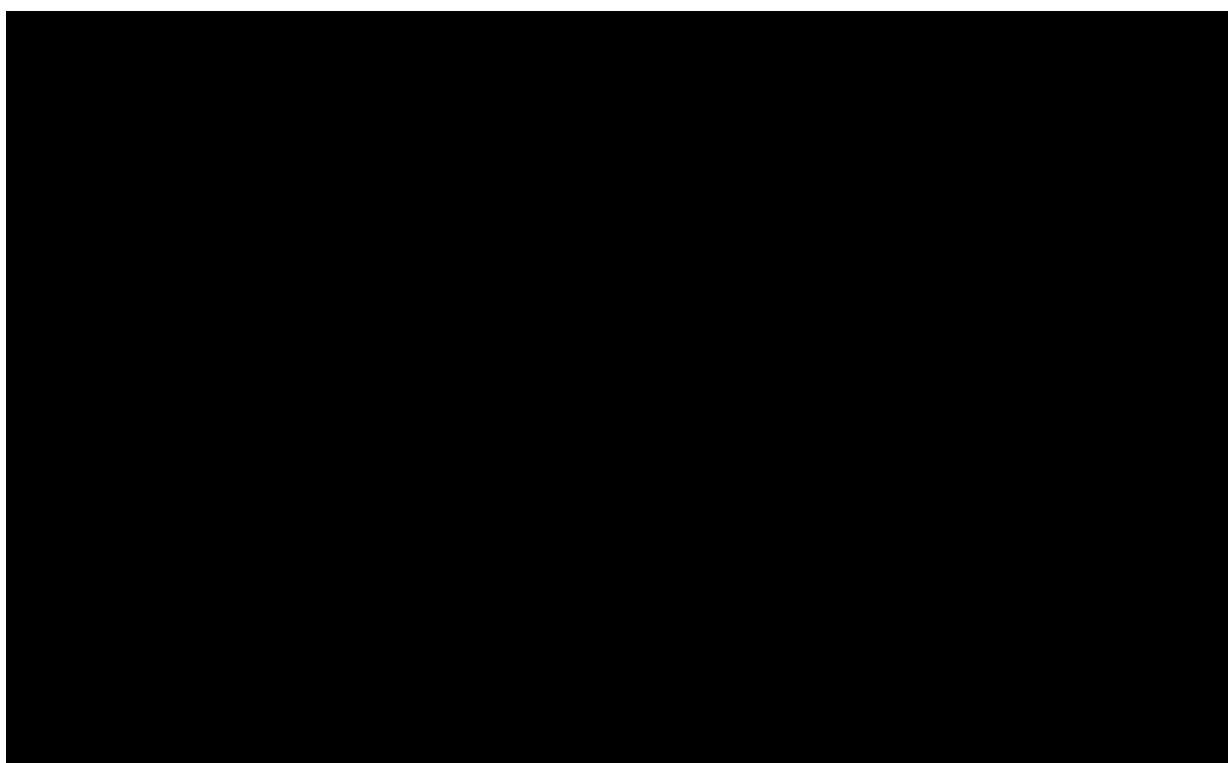
Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora przedstawiono w poniższej tabeli.

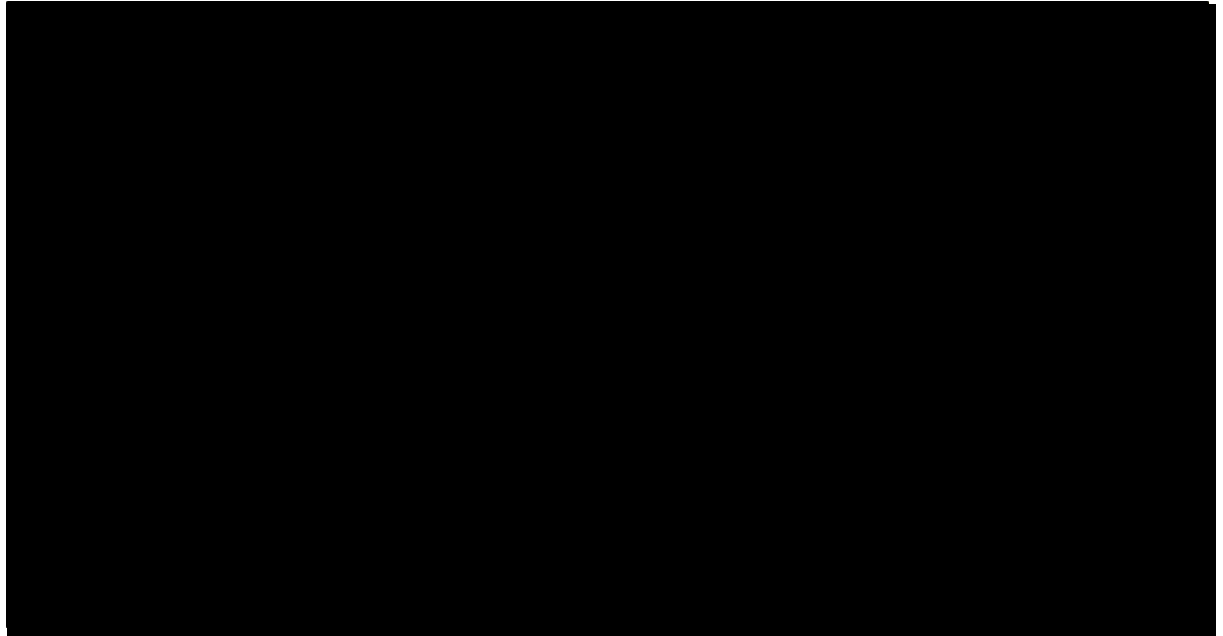
Tabela 53.
Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości



12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora.





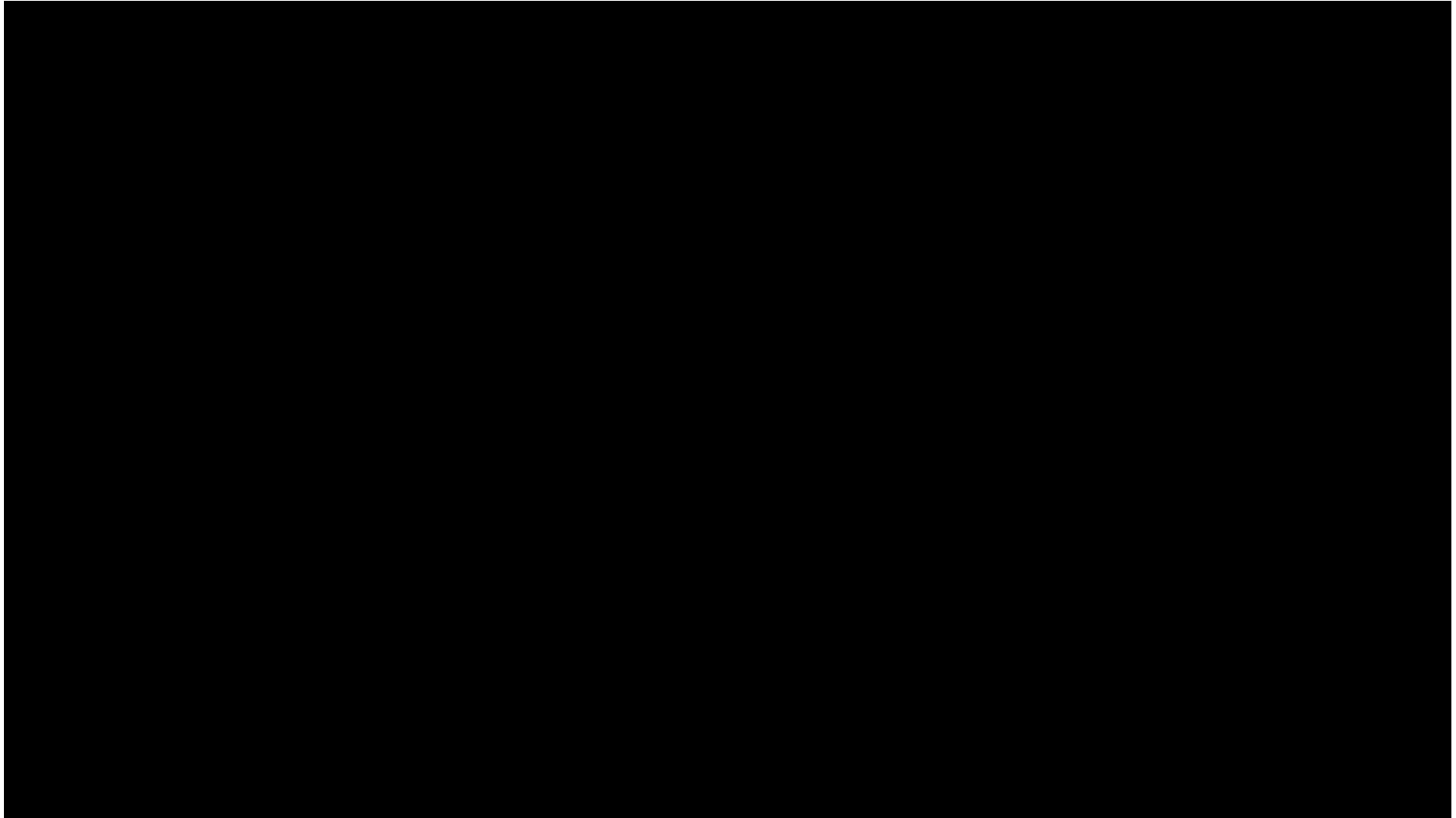
13. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 10.3.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

13.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu dokonano walidacji wewnętrznej. Jednym z jej elementów było testowanie wartości kluczowych parametrów wprowadzanych do modelu. Sprawdzono, czy użycie wartości zerowych bądź skrajnych dla poszczególnych parametrów (rozpatrywano parametry niewymagające testowania w analizie wrażliwości i scenariuszy lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu, zwłaszcza w całkowitych kosztach różniących bądź wyniku QALY. Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższej tabeli.



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono następujące równania:

$$\begin{aligned} & \text{[Redacted equation 1]} \\ & \text{[Redacted equation 2]} \\ & \text{[Redacted equation 3]} \end{aligned}$$

W ramach walidacji wszystkie powyższe równania zostały spełnione.

$$\begin{aligned} & \text{[Redacted equation 4]} \\ & \text{[Redacted equation 5]} \end{aligned}$$

13.2. Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono jedną analizę ekonomiczną [Zhanhong Hu 2020], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji. Wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Wyniki analizy z publikacji Zhanhong Hu 2020

Kategoria wynikowa	Wyniki w przeliczeniu na jednego chorego		
	Technologia wnioskowana (ROX)	Komparator (PLC)	Wynik inkrementalny
Koszty ogółem (PLN)	56 341	6 927	49 414
QALY	3,36	2,87	0,49
ICUR (PLN/QALY)	100 844		

*wyniki podano w przeliczeniu biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 21.10.2021 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,9449PLN

Przedstawiona w *Zhanhong Hu 2020* analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy płatnika publicznego w Chinach. Wyników analizy *Zhanhong Hu 2020* w zakresie wnioskowania odnośnie opłacalności nie da się jednak w sposób bezpośredni porównać z wynikami niniejszej analizy z uwagi na rozbieżność w zakresie komparatora (PLC względem ESA).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonano oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi oraz wynikami długoterminowych badań.

[Redacted text block]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

14. Ograniczenia i założenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365 dni.

15. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania roksadustatu względem czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*. Koszty jednostkowe oszacowano na podstawie *danych refundacyjnych NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Zamawiającego.

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

W przeprowadzonej analizie wykazano, terapia roksadustatem jest dominująca względem terapii ESA

Finansowanie ROX u chorych w pierwszej linii leczenia przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu niedokrwistości u niedializowanych dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ponadto, finansowanie leku przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów z niedokrwistości w przebiegu PChN.

16. Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 17.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: Zhanhong Hu, 2020. Odnaleziona publikacja odbiega od warunków przeglądu z uwagi na komparator, jednakże jest to jedyne odnalezione źródło, które dostarcza wyniki dotyczące analizy ekonomicznej uwzględniając badaną interwencję.

Tabela 57.
Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Interwencja	Komparator	Koszt inkrementalny	Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	Współczynnik kosztów-efektywności
Zhanhong Hu, 2020	Roksadustat	Placebo	49 822 PLN	0,49	101 677 PLN

*biorąc pod uwagę kurs wymiany walut z dnia 08.10.2021 publikowany przez Narodowy Bank Polski: 1 USD = 3,9775PLN

W analizie został zbudowany model Markowa w celu oceny efektywności kosztowej roksadustatu w leczeniu niedokrwistości pacjentów z PChN, którzy nie byli diagnozowani. Porównano dwie strategie leczenia: roksadustat i placebo. Ustalono 3 miesięczną długość cyklu oraz wybrano 5-letni horyzont czasowy. Jako miarę skuteczności, uznano lata życia skorygowane o jakość (QALY), Podstawowym wynikiem modelu był wskaźnik ICER, który

otrzymano poprzez podzielenie średniego kosztu inkrementalnego przez średni inkrementalny QALY. Wyniki analizy wskazują, iż w porównaniu do placebo, roksadustat wykazywał znaczną skuteczność w korekcji niedokrwistości związanej z PChN, bez nasilania działań niepożądanych. Ponadto wskazano, że przy zastosowaniu dawki 70mg, trzy razy w tygodniu leczenie wykazuje uzysk w postaci 0,49 QALY przy koszcie równym 12 526 USD w horyzoncie czasowym równym 5 lat, tym samym ICER wynosił 25 563 USD.

W analizie przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz analizę wrażliwości, których wyniki wskazują na poprawność generowanych wyników oraz na ich stabilność w zależności od uwzględnianych wartości parametrów w modelowaniu (dotyczy to zarówno wskaźnika opłacalności jakim jest ICUR jak i cen progowych wnioskowanej technologii medycznej).

[Redacted content]

17. Załączniki

17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie

przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊗ **populacja:** dorośli chorzy na niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek
- ⊗ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊗ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia,
- ⊗ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. *case-series*, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.1.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 58.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR HRQoL OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index" OR SF6D OR SF-6D	531,436
#2	"chronic kidney disease" OR CKD AND (anaemia OR anemia)	4,089

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#3	#1 AND #2	449

Data ostatniego wyszukiwania: 17.09.2021

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

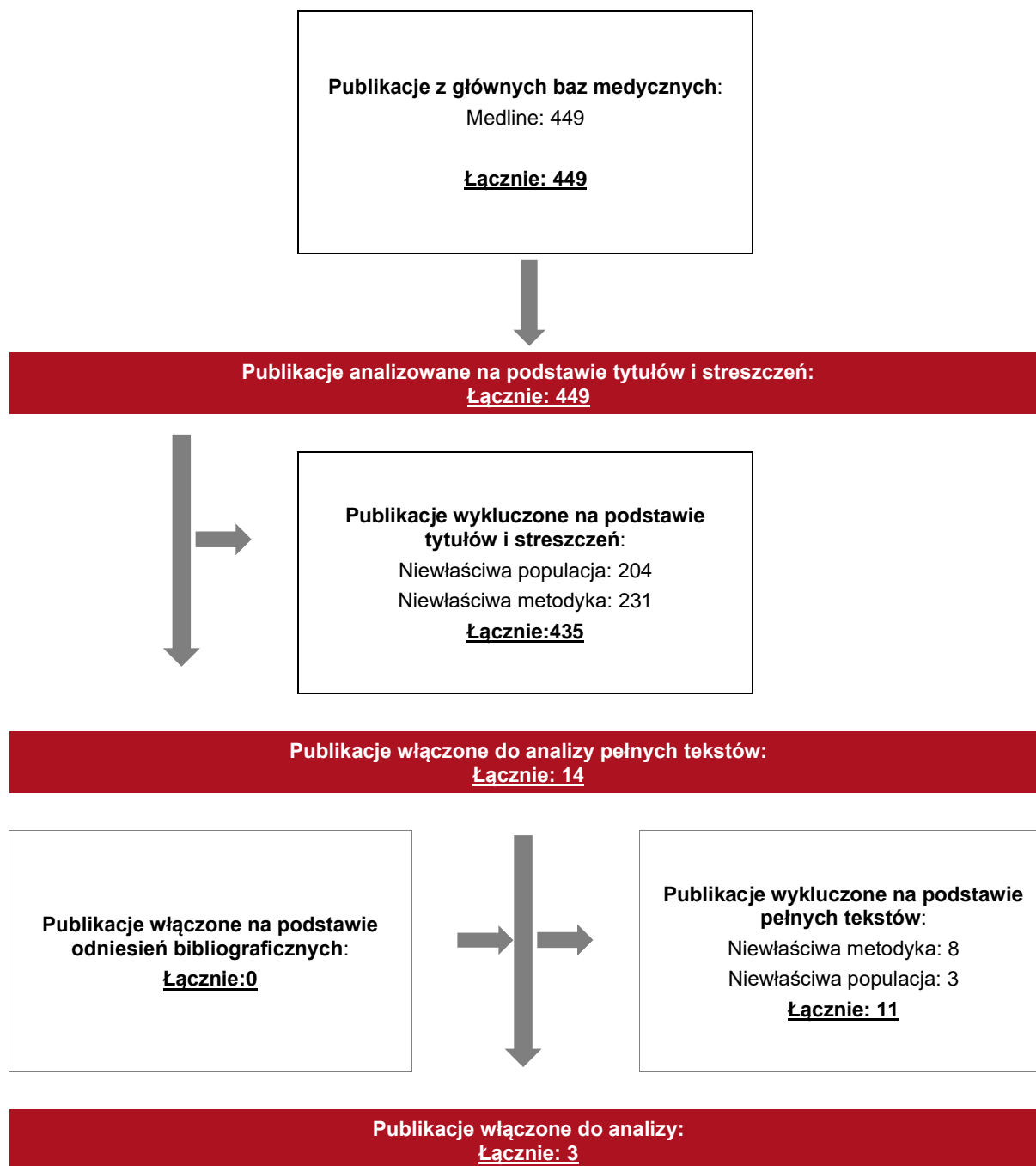
17.1.3. Selekcja badań

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

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

Rysunek 12.

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



17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 449 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

⊕ w bazie Medline odnaleziono 449 publikacji;

Po usunięciu duplikatów i przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 14 publikacji. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych.

17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym odnaleziono 3 publikacje do oceny jakości życia chorych: *Heleen van Haalen 2020*, *Eriksson 2016* oraz *Yarnoff 2016*.

Metody i wyniki pomiaru jakości życia, stany zdrowia chorych oraz liczbę pacjentów włączonych do poszczególnych badań podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 59.

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

Autor badania i rok publikacji	Charakterystyka populacji	Stan choroby		Użyteczność (EQ-5D-3L)	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu
Heleen van Haalen 2020	W badaniu wzięło udział 5276 pacjentów w stadium 3a lub wyższym PChN w tym 64% nie było dializowanych. Średni poziom Hb we krwi wynosił 11.5g/dL, 13% pacjentów miało poziom Hb poniżej 10 g/dL. Wyniki przedstawiono	Stadium 3a	Hb>12g/dL	0.88	b/d	383
			Hb 10-12 g/dL	0.84	b/d	228
			Hb 8-<10 g/dL	0.83	b/d	48
			Hb<8 g/dL	0.75	b/d	16
		Stadium 3b	Hb>12g/dL	0.85	b/d	393
			Hb 10-12 g/dL	0.80	b/d	402
			Hb 8-<10 g/dL	0.78	b/d	47
			Hb<8 g/dL	0.82	b/d	12

Autor badania i rok publikacji	Charakterystyka populacji	Stan choroby	Użyteczność (EQ-5D-3L)	Zakres zmienności	Liczba pacjentów w badaniu	
	tylko dla chorych nie dializowanych. Na niedokrwistość było leczonych 1209 pacjentów*	Stadium 4	Hb>12g/dL	0.82	b/d	397
			Hb 10-12 g/dL	0.76	b/d	691
			Hb 8-<10 g/dL	0.72	b/d	170
			Hb<8 g/dL	0.71	b/d	46
		Stadium 5	Hb>12g/dL	0.87	b/d	8
			Hb 10-12 g/dL	0.79	b/d	38
			Hb 8-<10 g/dL	0.31	b/d	7
			Hb<8 g/dL	0.70	b/d	1
Daniel Eriksson 2016	W badaniu wzięto udział 2989 pacjentów, u których zdiagnozowano PChN, w tym 65% nie było dializowanych. Na niedokrwistość było leczonych 1973 pacjentów	Hb = 7	0.76	b/d	2989	
		Hb = 8	0.60	b/d		
		Hb = 9	0.73	b/d		
		Hb = 10	0.64	b/d		
		Hb = 11	0.71	b/d		
		Hb = 12	0.76	b/d		
		Hb= 13	0.79	b/d		
		Hb =14	0.83	b/d		
Yarnoff 2016	W badaniu przeanalizowano pacjentów powyżej 30 roku życia w 3 i 4 stadium PChN	3 i 4 stadium	Utrata 0,0114 na każdy spadek 1 g/dL	b/d	b/d	

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

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

17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na niedokrwistość w przewlekłej chorobie nerek;
- ⊕ **interwencja:** roksadustat;
- ⊕ **komparatory:** ESA;
- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

- ⊕ **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- ⊕ **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- ⊕ **komparatory:** inne niż wyżej wymienione;
- ⊕ **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

17.2.2. Strategia wyszukiwania

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

Tabela 60.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 505 508	83 779
#2	roksadustat OR evrenzo	203	118
#3	#1 AND #2	6	2

Data ostatniego wyszukiwania: 08.10.2021

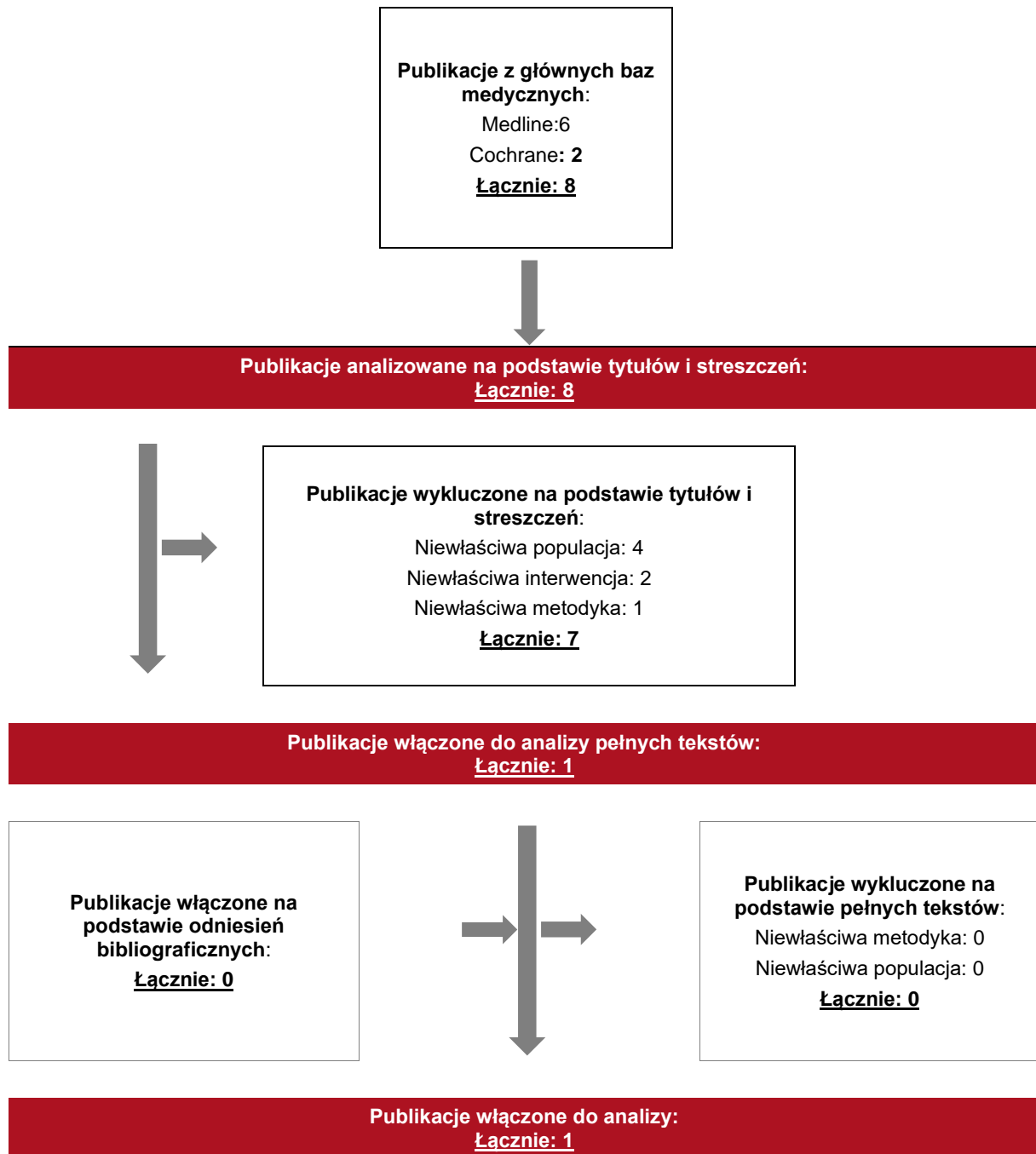
17.2.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 17.2.1.

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

Rysunek 13.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 8 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- ⊕ w bazie Medline odnaleziono 6 publikacji;
- ⊕ w bazie Cochrane odnaleziono 2 publikacje;

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono jedną publikację *Zhanhong Hu 2020* prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w których pokazane byłyby wyniki opłacalności stosowania roksadustatu w porównaniu z placebo w leczeniu niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analiz ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 16.).

17.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

W przypadku leku Evrenzo® nie są spełnione wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 Ustawy o refundacji. Nie ma to jednak żadnego wpływu na decyzję w zakresie kwalifikacji do wspólnej albo odrębnej grupy limitowej. Zapis punktu 1 („... w przypadku, gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny”) dotyczy tylko sytuacji, w której lek zawierający daną substancję czynną jest już refundowany (ale jest to lek o innej drodze podania lub innej postaci farmaceutycznej niż lek wnioskowany). Zapisy punktu 3 dotyczą wyłącznie środków spożywczych specjalnego przeznaczenia. Lek Evrenzo® nie jest środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia.

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Evrenzo® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu. Lek Evrenzo® ma również inną drogę podania (doustnie) niż pozostałe leki stosowane w leczeniu niedokrwistości w przebiegu PChN.

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

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

Tabela 61.

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

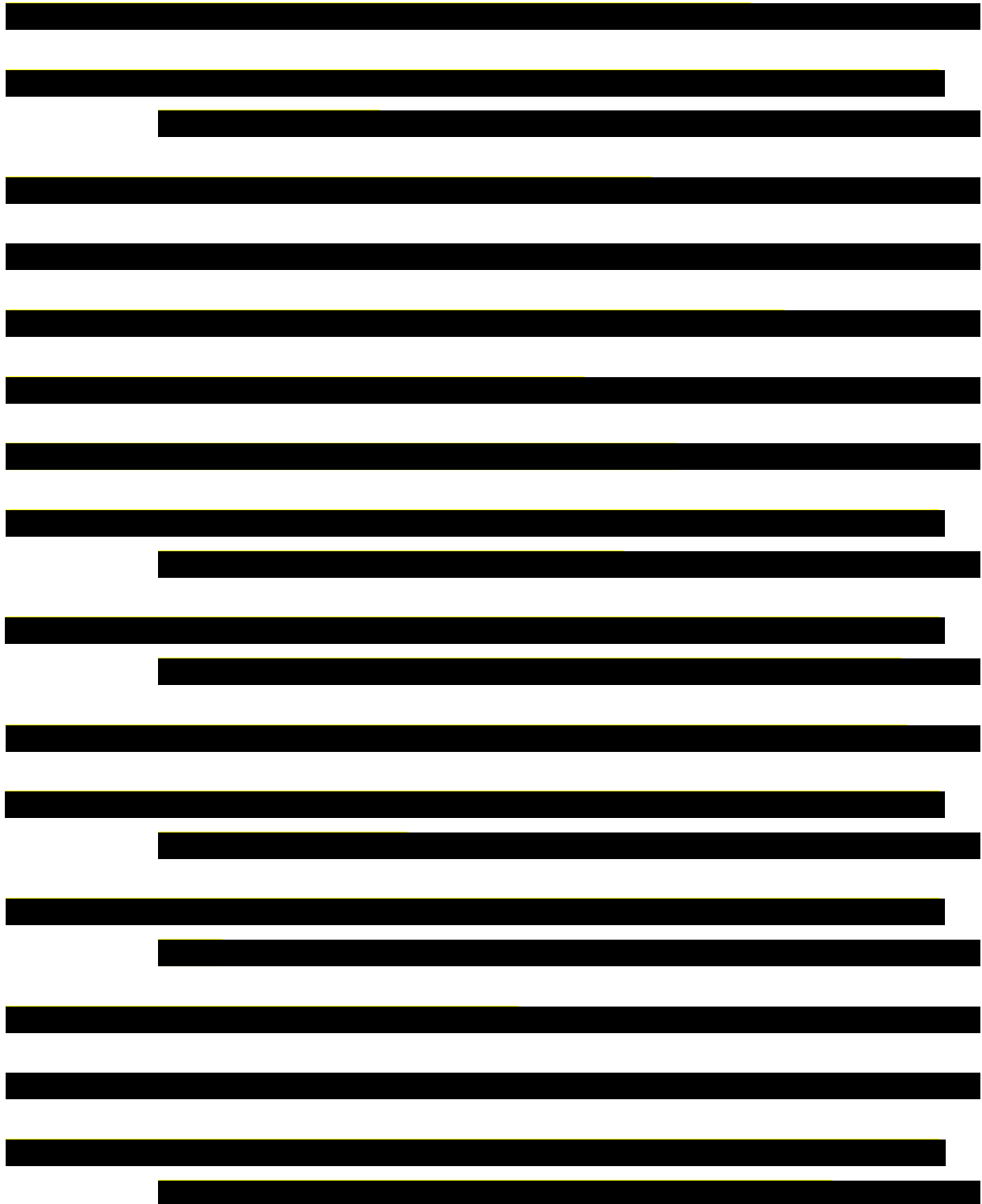
Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 1. – rozdział 0.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0- 12.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 17.2.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: <ul style="list-style-type: none"> • oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii • oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii 	TAK, rozdział 10.2.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 10.1
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dodatkowego roku życia) jest równy wysokości prognozy opłacalności	TAK, rozdział 10.1
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	TAK, rozdział 10.3.
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	TAK, rozdział 10.3.
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	TAK, rozdział 10.3.
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 9.
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 14.
11.	Dokument elektroniczny umożliwiający:	n/d
11.1.	powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK
11.2.	przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii	TAK
12.	Oszacowania użyteczności stanów zdrowia określono w oparciu o przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia, właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby	TAK, rozdział 17.1.
13.	Analiza wrażliwości zawiera:	n/d
13.1.	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w pkt 4.-5. i 8.	TAK, rozdział 9.
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 9.
13.3.	oszacowania, o których mowa w pkt 4.-5. i 8, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	TAK, rozdział 0.
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	■
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

18. Spis tabel

Tabela 1. Charakterystyka początkowa chorych włączonych do modelu24

The table content is completely redacted with black bars. The redaction consists of approximately 20 horizontal bars of varying lengths, some spanning the width of the table and others being indented, suggesting a multi-column layout. The bars are solid black and completely obscure any text or data that might have been present.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 19. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne47

Tabela 20. Zasady dostosowywania dawki roksadustatu na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Evrenzo®*48

Tabela 21. Dawkowanie roksadustatu uwzględnione w analizie podstawowej.....49

[REDACTED]

Tabela 23. Dawkowanie preparatów ESA uwzględnione w analizie podstawowej52

[REDACTED]

Tabela 25. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....55

Tabela 26. Koszt komparatora na podstawie danych refundacyjnych (PLN).....56

Tabela 27. Koszty leków w przeliczeniu na jedną dawkę oraz pierwszy cykl (PLN)56

Tabela 28. Średni ważony koszt podania leków58

Tabela 29. Koszt zdarzeń/działań niepożądanych uwzględniony w analizie59

[REDACTED]

Tabela 31. Koszty całkowite zdarzeń niepożądanych61

[REDACTED]

Tabela 33. Koszty związane z przetoczeniem preparatów krwi63

Tabela 34. Koszty związane z doustną suplementacją żelaza63

Tabela 35. Prawdopodobieństwo dożylnej suplementacji żelaza w jednym cyklu64

Tabela 36. Koszty stosowania porównywanych technologii w horyzoncie analizy (PLN)65

Tabela 37. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	66
Tabela 38. Scenariusze analizy podstawowej i analizy wrażliwości	69
Tabela 39. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	72
Tabela 40. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku	73
Tabela 41. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	75

[Redacted content]

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

Tabela 52. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości98

Tabela 53. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości.....99

[Redacted]

Tabela 55. Wyniki analizy z publikacji *Zhanhong Hu 2020* 104

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 57. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych.....109

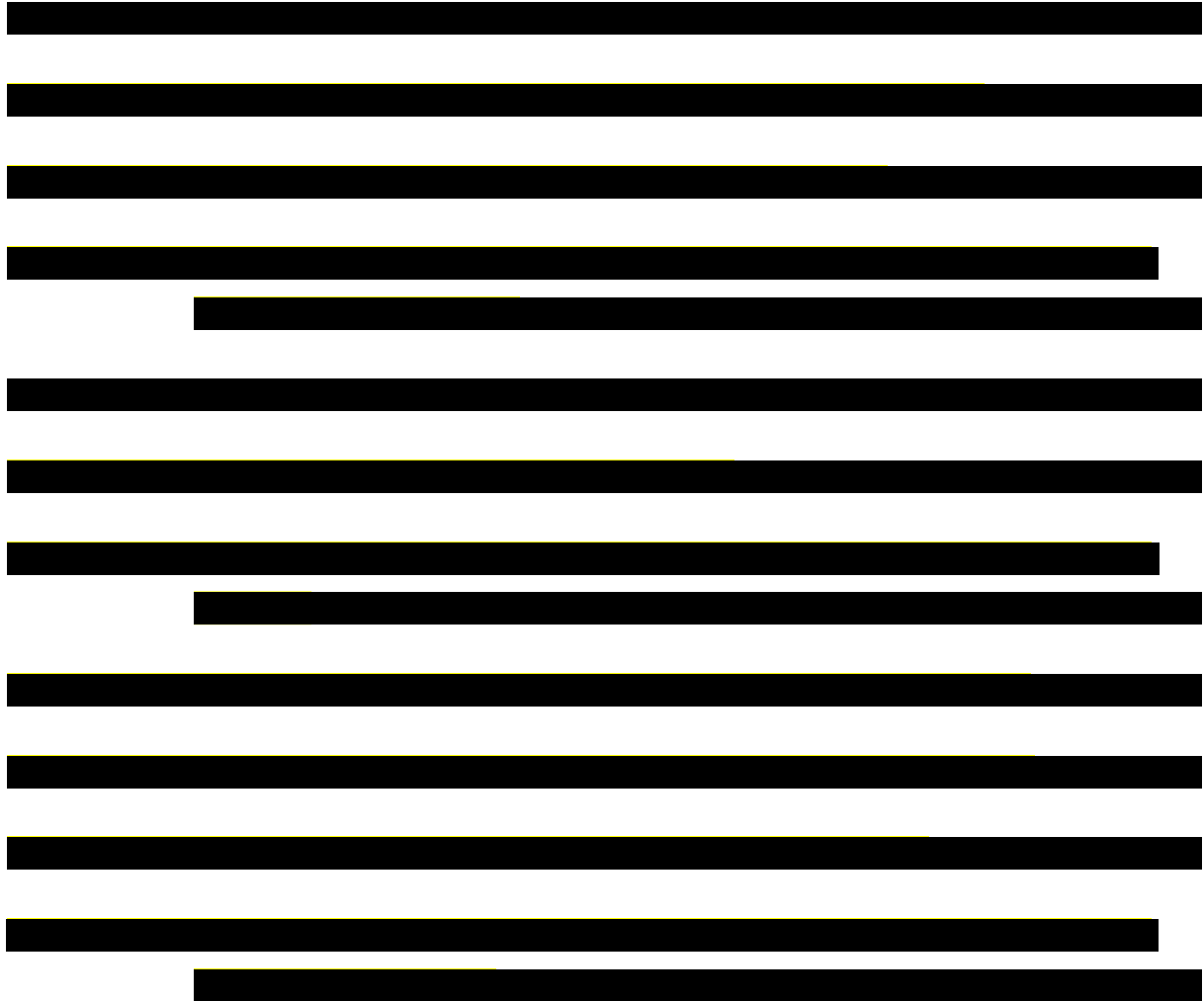
Tabela 58. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....111

Tabela 59. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych114

Tabela 60. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....116

Tabela 61. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w *Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań*.....121

19. Spis rysunków



Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....113

Rysunek 13. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą118

20. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
ALPS	Shutov E., Sułowicz W., Esposito C., i in., <i>Roxadustat for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (ALPS)</i> , <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2021, 36:1629-1639
Analiza kliniczna	<i>Evrenzo® (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek – analiza kliniczna</i> , MAHTA 2021
Analiza problemu decyzyjnego	<i>Evrenzo® (roksadustat) stosowany w leczeniu dorosłych, niedializowanych chorych z objawową niedokrwistością związaną z przewlekłą chorobą nerek – analiza problemu decyzyjnego</i> , MAHTA 2021
ANDES	Provenzano R., Szczech L., Leong R., i in., <i>Efficacy and Cardiovascular Safety of Roxadustat for Treatment of Anemia in Patients with Non-Dialysis Dependent CKD Pooled Results of Three Randomized Clinical Trials</i> , <i>J Clin Am Soc Nephrol</i> . 2021, 11(6): 982-91
Ara 2011	Ara R, Brazier JE., <i>Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available</i> . <i>Value Health</i> . 2011;14(4):539-45
Brazier 2004	Brazier J., Roberts J., <i>The estimation of a preference-based measure of health from the SF-12</i> , <i>Med Care</i> 2004, 42(9):851-9.
ChPL Aranesp®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aranesp®
ChPL Binocrit®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Binocrit®
CHpl Evrenzo®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Evrenzo®
Dane dostarczone przez Zamawiającego	Dane otrzymane przez Zamawiającego w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz raportu ze stanowiska ekspertów w trakcie <i>advisory board</i>
Dane refundacyjne NFZ	NFZ, Komunikaty DGL – Wartość refundacji cen leków według kodów EAN za okres styczeń – grudzień 2020 r. (komunikat dla świadczeniodawców z dnia 14.06.2021 r.)
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , <i>PLoS Med</i> 2009, 6 (7)
DOLOMITES	Barratt J., Andric B., Tataradze A., i in., <i>Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES)</i> , <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2021: 191
Eriksson 2016	Eriksson D., Goldsmith D., Teitsson S. i in., <i>Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia</i> , <i>BMC Nephrol</i> 2016, 17(1):97
Heleen van Haalen 2020	van Haalen H., Jackson J., Spinowitz B., i in., <i>Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data</i> , <i>BMC Nephrol</i> . 2020, 21(1):88

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Johnson 2019	Johnson FR, Scott FI, Reed SD, Lewis JD, Bewtra M. Comparing the Noncomparable: The Need for Equivalence Measures That Make Sense in Health Economic Evaluations. <i>Value Health</i> . 2019;22(6):684-92
Kind 1999	Kind P., Hardman G., Macran S., <i>UK population norms for EQ-5D</i> , CHE Discussion Paper 172. 1999
Luengo-Fernandez 2013	Luengo-Fernandez R., Yinn G., Gray A., I in., <i>Population-based study of acute- and long-term care costs after stroke in patients with AF</i> , <i>Research</i> 2013, 8; 308-314
Mazurek 2013	Mazurek J., Blaszkowska A., Rymaszewska J., Rehabilitacja po udarze mózgu – aktualne wytyczne, <i>Nowiny Lekarskie</i> 2013, 82, 1, 83–88
Meenan 2007	Meenan RT., Saha S., Chou R., I in., <i>Cost-effectiveness of echocardiography to identify intracardiac thrombus among patients with first stroke or transient ischemic attack</i> , <i>Med Decis Making</i> 2007, 27(2):161-77
Neovius 2014	Neovius M., Jacobson S., Eriksson J., I in., <i>Mortality in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study</i> , <i>BMJ Open</i> 2014, 4(2)
NICE TA358	National Institute for Health and Care Excellence, <i>Tolvaptan for treating autosomal dominant polycystic kidney disease</i> , national Institute for Health and Care Excellence; 2015. 2020
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals</i> . 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
OLYMPUS	Dane nieopublikowane, dostarczone przez Wnioskodawcę
Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek	Gellert R. i in., <i>Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek</i> , Sekcja Nefrologiczna Izby Gospodarczej, Medycyna Polska, 2018, http://www.izbamedpol.pl/wp-content/uploads/2019/03/opieka_koordynowana_raport_2019.pdf ; (data dostępu: 14.09.2021 r.)
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Piotrowicz 2008	Piotrowicz R., Wolszakiewicz J., Rehabilitacja kardiologiczna pacjentów po zawale serca, <i>Klinika Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej Instytutu Kardiologii w Warszawie</i> , <i>Folia Cardiologica Excerpta</i> 2008, tom 3, nr 12, 559–565
Program lekowy leczenia niedokrwistości w przebiegu PChN	Program lekowy „Leczenie niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek (ICD-10 N 18)” regulowany załącznikiem B.37 do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
PTN 2021	Więcek A., Nowicki M., Dębska-Ślizień A., i in., <i>Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</i> , <i>NEFROL DIAL POL</i> . 2021; 25: 33-55
[REDACTED]	[REDACTED]

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Theidel 2013	Theidel U, Asseburg C, Giannitsis E, Katus H., Cost-effectiveness of ticagrelor versus clopidogrel for the prevention of atherothrombotic events in adult patients with acute coronary syndrome in Germany. Clin Res Cardiol. 2013, 102(6):447-58
Uchwała Rady NFZ	Uchwała Nr 5/2021/IV Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
Ustawa o refundacji	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
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
van Hout 2012	van Hout B, Janssen MF., Feng YS., I in., <i>Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets</i> , Value Health 2012, 15(5):708-15
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2021 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Xue 2010	Xue H., Lacson E., Jr., Wang W., I in., <i>Choice of vascular access among incident hemodialysis patients: a decision and cost-utility analysis</i> , Clin J Am Soc Nephrol 2010, 5(12):2289-96
Yarnoff 2016	Yarnoff B., Hoerger T., Simpson S., i in., <i>The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease</i> . PLoS One. 2016;11(7)
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 118/2019/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 10 września 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie kompleksowe	Zarządzenie Nr 6/2021/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne – świadczenia kompleksowe
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie programy lekowe	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL Prezesa NFZ z dnia 9 września 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe
Zarządzenie rehabilitacja lecznicza	Zarządzenie Nr 195/2020/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką
Zhanghong Hu 2020	Zhanhong H., Hong T., Aiming S. i in., <i>The efficacy and economic evaluation of roxadustat treatment for anemia in patients with kidney disease not receiving dialysis</i> , Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research 2020, 20:4, 411-418