



Lupkynis[®] (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej V i IV/V)

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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:
Swixx Biopharma Sp. z o.o.

Warszawa, 20.03.2024 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

Analiza ekonomiczna została zaktualizowana 20.03.2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.1.2024.2.KO z dnia 28 lutego 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 27.10.2023 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Modelowanie; • Wnioski i dyskusja; • Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; • Analiza kosztów; • Analiza wrażliwości; • 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 kosztów; • Analiza wrażliwości; • Opracowanie wyników; • Kontrola jakości.

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 Swixx Biopharma Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	7
Streszczenie	9
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	14
2. Strategia analityczna.....	16
3. Perspektywa	17
4. Technika analityczna.....	18
5. Modelowanie.....	19
5.1. Struktura modelu.....	19
5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelach.....	21
5.2.1. Chorzy LN z CKD w stadium 1-3a	21
5.2.2. Chorzy LN z CKD w stadium 3b-4	29
5.2.3. Chorzy LN z CKD w stadium 5	30
5.3. Metaanaliza sieciowa	31
5.4. Długoterminowe macierze przejścia oraz zanik efektu leczenia	33
5.5. Czas trwania leczenia	34
5.6. Jakość życia w modelu Markowa	38
5.6.1. Obniżka użyteczności związana z wiekiem	41
5.6.2. Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi.....	42
5.7. Horyzont czasowy w modelach	43

5.8. Dyskontowanie.....	44
6. Analiza kosztów.....	45
6.1. Koszt leków.....	45
6.1.1. Dawkowanie leków.....	46
6.1.2. Ceny leków.....	47
6.2. Koszty przepisania i podania leków.....	48
6.3. Koszty stanów zdrowia.....	48
6.3.1. Koszty leczenia po przeszczepieniu nerki.....	51
6.4. Koszt opieki paliatywnej.....	55
6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	56
6.5.1. Zapalenie płuc.....	58
6.5.2. Nieżyt żołądka i jelit.....	59
6.5.3. Nadciśnienie tętnicze.....	59
6.5.4. Anemia.....	59
6.5.5. Neuropenia.....	60
6.5.6. Infestacje i infekcje.....	60
6.5.7. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.....	61
6.5.8. Zaburzenia krwi i układu limfatycznego.....	61
6.5.9. Wirus półpaśca.....	61
6.5.10. Nudności i wymioty.....	62
6.5.11. Zakażenie górnych dróg oddechowych.....	62

6.5.12. Padaczka	62
6.5.1. Sepsa.....	62
6.5.1. Zapalenie oskrzeli	62
6.5.1. Zakażenie dróg moczowych.....	63
7. Założenia i dane wejściowe	63
8. Wyniki analizy	69
8.1. Analiza kosztów-użyteczności	69
8.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	71
9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości.....	75
9.1. Analiza wartości skrajnych	75
10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości.....	108
10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej.....	108
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	109
11. Walidacja modelu	115
11.1. Walidacja wewnętrzna.....	116
11.2. Walidacja konwergencji.....	120
11.3. Walidacja zewnętrzna	120
12. Ograniczenia i założenia	121
13. Podsumowanie i wnioski końcowe	122
14. Dyskusja	123
15. Załączniki	124

15.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	124
15.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	124
15.1.2. Strategia wyszukiwania	124
15.1.3. Selekcja badań.....	125
15.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	127
15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	127
15.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	127
15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych.....	127
15.2.2. Strategia wyszukiwania	128
15.2.3. Selekcja badań.....	129
15.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	131
15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych.....	131
15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej.	131
15.4. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	132
16. Spis tabel	135
17. Spis rysunków	140
18. Bibliografia.....	142

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> – analiza wpływu na budżet
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
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> - przedział ufności
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CZN	Cena zbytu netto
DB	Podwójne zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAN	ang. <i>European Article Number</i> – Europejski Kod Towarowy
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
EQ-VAS	ang. <i>Euroqol-Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa kwestionariusza EQ-5D
GUS	Główny Urząd Statystyczny
H-CYC	cyklofamid w obniżonej dawce
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HRQoL	ang. <i>Health-related quality of life</i> - jakość życia zależna od stanu zdrowia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> - Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
JGP	jednorodne grupy pacjentów
L-CYC	cyklofamid w obniżonej dawce
LN	ang. <i>lupus nephritis</i> nefropatia toczniowa
logMAR	ang. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i> - logarytm minimalnego kąta rozdzielczości)
mg	miligram
ml	mililitr
MMF	Mofetyl mykofenolan

Skrót	Rozwinięcie
MPAA	analog kwasu mykofenolowego
MZ	Minister Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NG	ang. <i>NICE guideline</i> – wytyczne NICE
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
OPH	ang. <i>Open Pharma House</i>
PICO	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe
PKB	produkt krajowy brutto
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
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SLE	ang. <i>systemic lupus erythematosus</i> – toczeń rumieniowaty układowy
TA	ang. <i>Technology Appraisal</i> – ocena technologii
TAC	takrolimus
VAS	woklosporyna
VAT	ang. <i>value-added tax</i> – podatek od wartości dodanej

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce woklosporyny (Lupkynis®) w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią chorzy z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Brakuje zdefiniowanych standardów postępowania i istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na refundowanie skutecznej terapii.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w ramach listy aptecznej i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością ryczałtową. Uwzględniono finansowanie leku w nowej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę praktykę kliniczną, w analizie woklosporynę w połączeniu z mofetylu mykofenolanem porównano z komparatorami wskazanymi w *Analizie problemu decyzyjnego*:

- Mofetyl mykofenolan (MMF);
- Cyklofamid w obniżonej dawce (L-CYC);
- Cyklofamid w podwyższonej dawce (H-CYC);
- Takrolimus + MMF (TAC + MMF).

Do oceny opłacalności stosowania woklosporyny w połączeniu z mofetylu mykofenolanem względem komparatorów wykorzystano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik **kosztów-użyteczności** (CUA), 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*.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczone przez Wnioskodawcę. W modelach Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparatory odpowiednie dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelach tych, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobami, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty przepisania i podania leków, koszty stanów zdrowia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, koszt opieki paliatywnej.

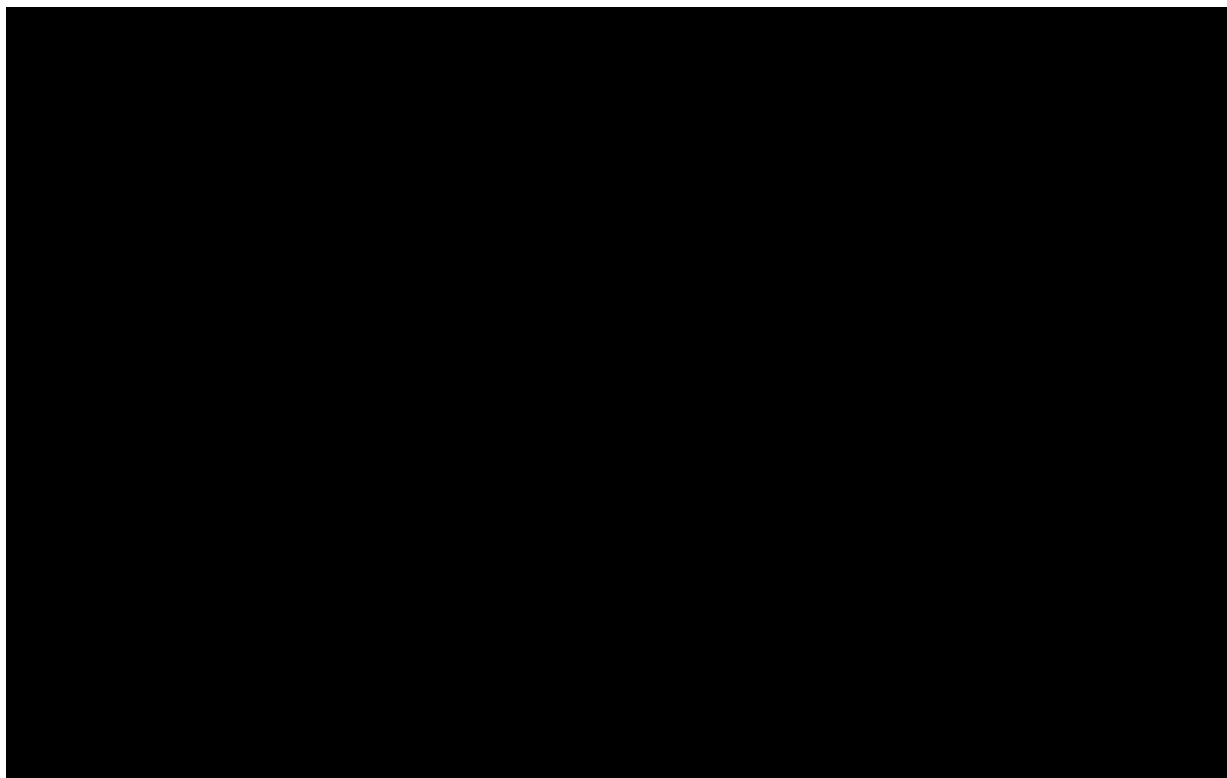
Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym.

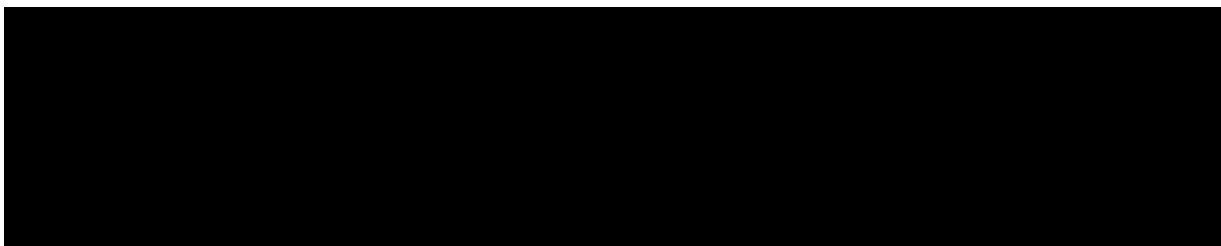
W ramach analizy przeprowadzono analizę wrażliwości w zakresie parametrów związanych z największym błędem oszacowania lub największą niepewnością.

WYNIKI

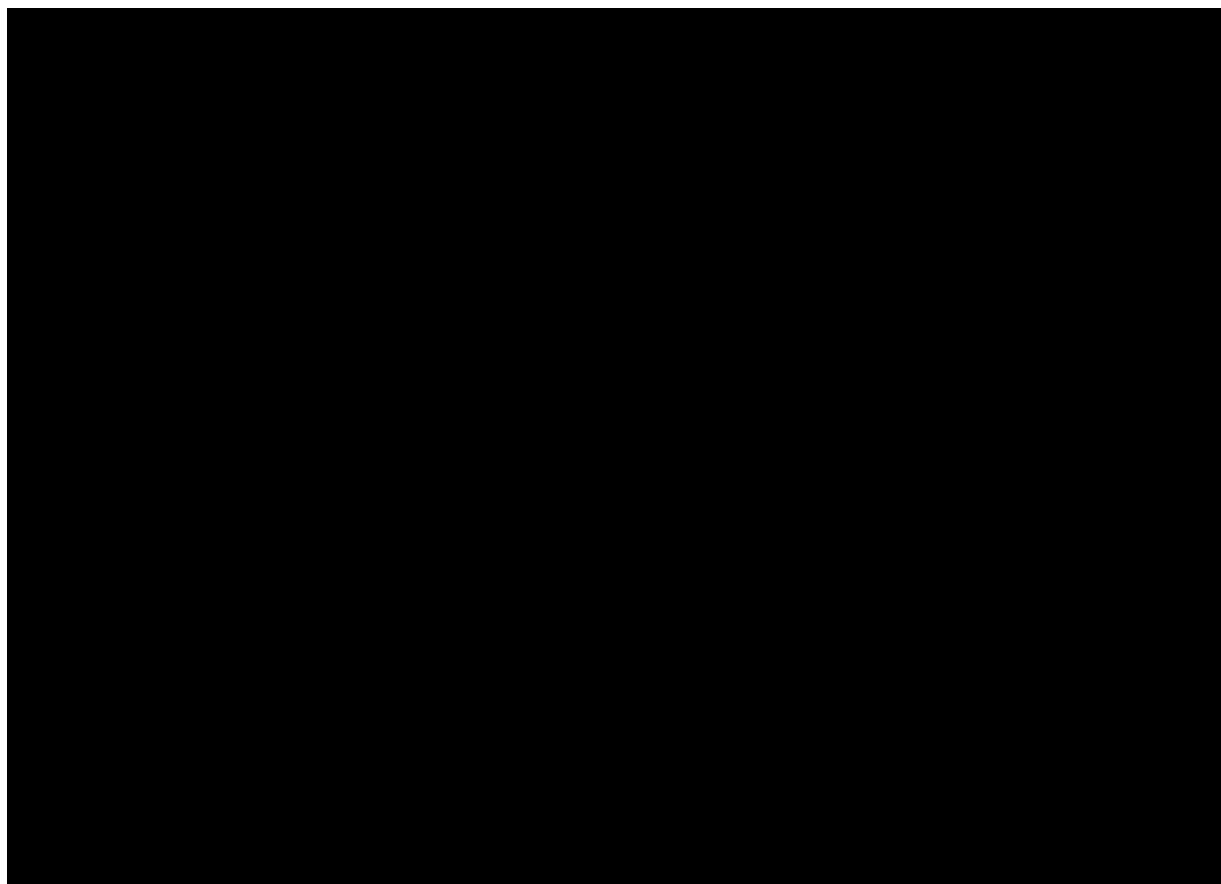
Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla VSC+MMF vs MMF

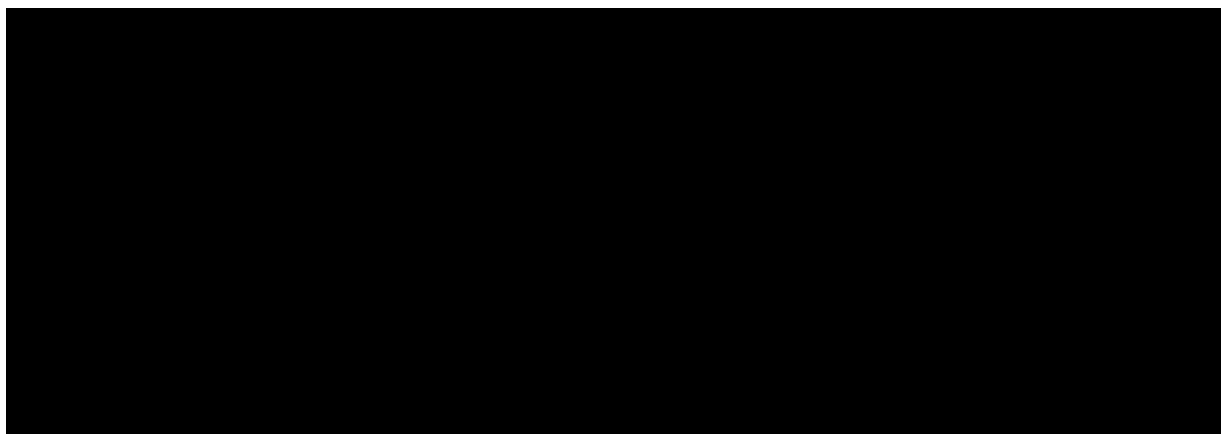


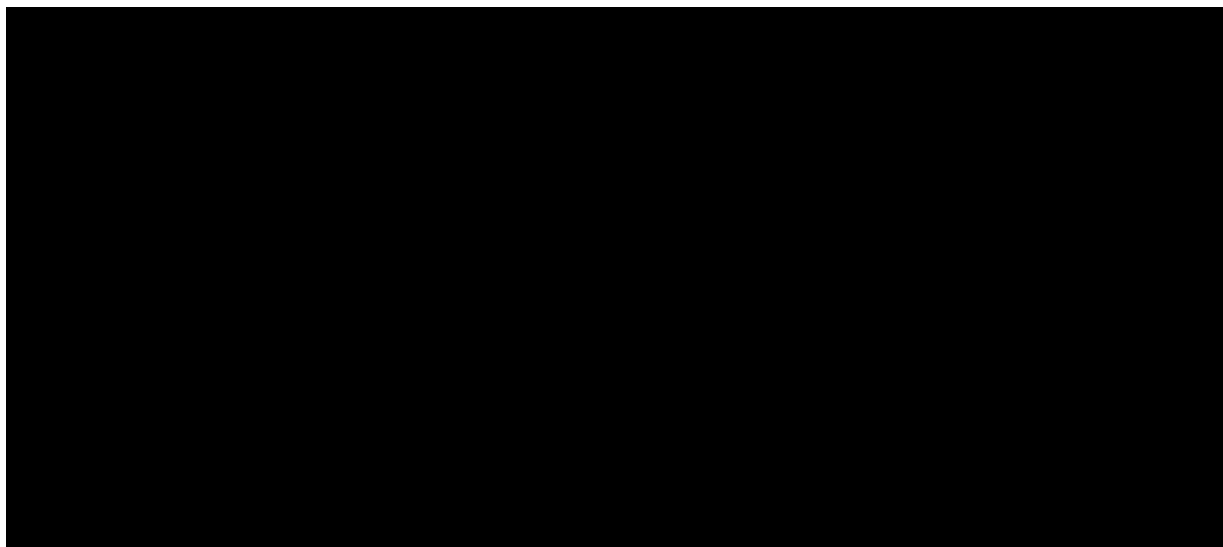


Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla VSC+MMF vs L-CYC

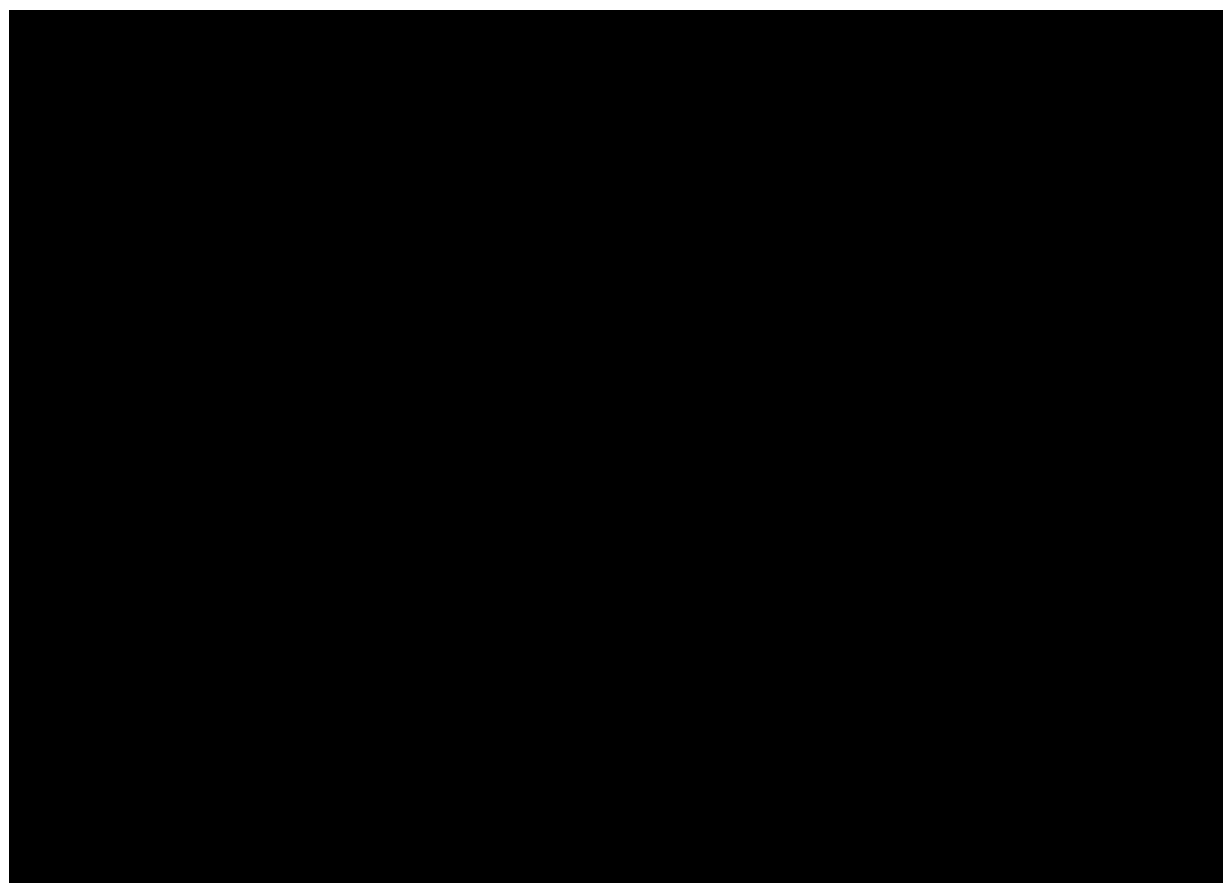


Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla VSC+MMF vs H-CYC





Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej dla VSC+MMF vs TAC + MMFccc



PODSUMOWANIE I WNIOSKI

W analizie wykazano, że koszty dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskane przy zastosowaniu woklosporyny w połączeniu z mofetylu mykofenolanem zamiast

komparatorów

Zastosowanie woklosporyny w połączeniu z mofetylu mykofenolanem związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego, udowodnioną skuteczność leczenia produktem, finansowanie woklosporyny w połączeniu z mofetylu mykofenolanem z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne.

Finansowanie woklosporyny u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V) oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

1. Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce Lupkynis® (VCS, woklosporyna) w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem.

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

Populacja:

- Dorośli chorzy z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

Interwencja:

- Lupkynis® (VCS, woklosporyna)

Komparatory:

- Mofetyl mykofenolan (MMF);
- Cyklofamid w obniżonej dawce (L-CYC);
- Cyklofamid w podwyższonej dawce (H-CYC);
- Takrolimus + mofetyl mykofenolanu (TAC + MMF).

Wyniki:

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

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu dorosłych chorych

z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). [*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 Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego dla woklosporyny w połączeniu z mofetylu mykofenolanem względem komparatorów stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz 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. Dla wyników wszelkich wariantów analizy podstawowej oraz analiz wrażliwości wyznaczono cenę progową technologii wnioskowanej (gwarantującą opłacalność kosztową).

3. Perspektywa

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

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (zgodnie z art. 14 *Ustawy 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. Technika analityczna

Z uwagi na możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) 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).

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 progu określonego na podstawie *Ustawy o refundacji*. Próg ten (nazywany dalej zamiennie progiem 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 63 460 PLN, a tym samym wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **190 380 PLN**.

5. Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania woklosporyny w połączeniu z mofetylu mykofenolanem względem komparatorów stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowane do warunków polskich niejednorodny model Markowa otrzymane od Wnioskodawcy. Na podstawie danych z badań włączonych do *Analizy klinicznej* stwierdzono, że zarówno prawdopodobieństwo progresji chorób oraz prawdopodobieństwo śmierci chorych nie są stałe w czasie. W obliczu tego faktu uznano, że znacznie bardziej wiarygodnym będzie wykorzystanie modeli niejednorodnych, a więc takich, w których macierz prawdopodobieństw przejścia nie jest stała, lecz zależy od czasu jaki minął od rozpoczęcia leczenia chorych.

5.1. 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. Do wykonania modeli wykorzystano program MS Excel 365.

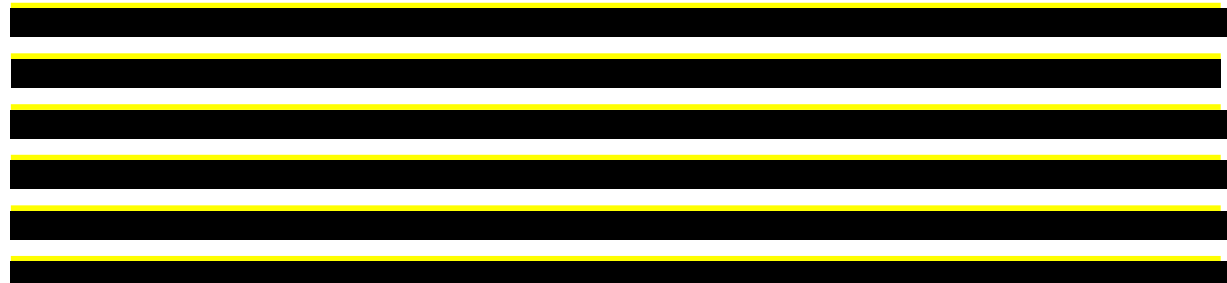
Kohorta chorych może przechodzić przez dziewięć stanów zdrowia odpowiadających ośmiu wzajemnie wykluczającym się kategoriom ciężkości choroby LN oraz zgonowi. Stany zdrowia były związane ze stadium CKD, w jakim znajduje się chory z LN i przedstawiają się następująco:


- Całkowita odpowiedź ze stadiami CKD 1-3a (CR CKD 1-3a);
 - Częściowa odpowiedź ze stadiami CKD 1-3a (PR CKD 1-3a);
 - Aktywna choroba z CKD w stadium 1-3a (AD CKD 1-3a);
 - Całkowita odpowiedź ze stadiami CKD 3b-4 (CR CKD 3b-4);
 - Częściowa odpowiedź ze stadiami CKD 3b-4 (PR CKD 3b-4);
 - Aktywna choroba z CKD w stadium 3b-4 (AD CKD 3b-4);
 - CKD stadium 5, dializa (dializa);
 - CKD stadium 5, po przeszczepie nerki (przeszczep);
 - Zgon.
-

Zgon został zamodelowany jako absorbujący stan zdrowia.

Wszyscy chorzy wchodzą do modelu w stanie zdrowia AD CKD 1-3a. Ze stanu zdrowia AD CKD 1-3a chorzy mogą: przejść do stanu zgon, mieć całkowitą odpowiedź i przejść do stanu CR CKD 1-3a, mieć częściową odpowiedź i przejść do PR CKD 1-3a, pozostać w stanie AD CKD 1-3a lub mieć pogorszenie poziomu eGFR i przejść do AD CKD 3b-4. Poziomy eGFR są wrażliwe na wiele czynników w związku z tym, korzystając z danych na poziomie danych jednostkowych z badań *AURORA*, konieczne było uwzględnienie jedynie spójnych i potwierdzonych zmian eGFR w czasie, jako wskaźnika dla zmiany CR w trakcie leczenia.

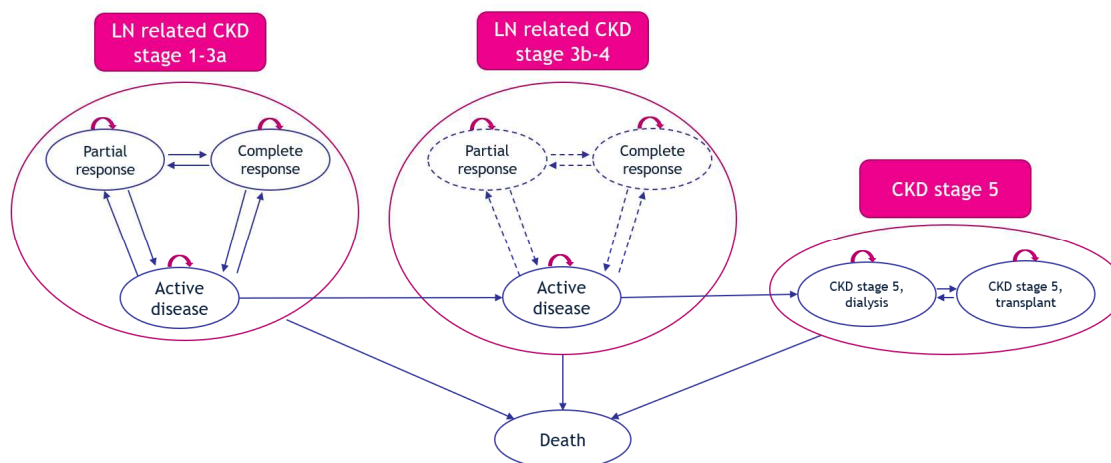
Przechodzenie pomiędzy stanami może zachodzić w cyklach 6-miesięcznych (co odpowiada długości jednego cyklu w modelach) w dożywotnim horyzoncie. W modelach Markowa zazwyczaj przyjmuje się założenie, iż przejście z jednego stanu zdrowia do drugiego następuje na początku lub na końcu każdego cyklu. W rzeczywistości jednak zdarzenia, takie jak progresja choroby albo zgon, mogą nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Zastosowano korektę połowy cyklu, aby uwzględnić przejścia, które mogą wystąpić w dowolnym momencie, niekoniecznie na początku lub na końcu każdego cyklu. 



 W stadium 5 CKD, zwanym również jako ESRD, chorzy rozpoczynają dializę i czekają na przeszczep nerki.

Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej



5.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelach

5.2.1. Chorzy LN z CKD w stadium 1-3a

Stany zdrowia zawarte w stadiach CKD 1-3a są określone na podstawie danych z badań *AURORA 1* i *AURORA 2*. Dane odpowiedzi na leczenie oszacowane na podstawie badań wykorzystane w modelu koncentrowały się na poziomach eGFR, które odpowiadały progom progresji CKD:

- CKD 1: >90 ml/min/1,73 m²;
- CKD 2: 60–89 ml/min/1,73 m²;
- CKD 3a: 45–59 ml/min/1,73 m²;
- CKD 3b: 30–44 ml/min/1,73 m²;
- CKD 4: 15–29 ml/min/1,73 m²;
- CKD 5: <15 ml/min/1,73 m².

Dane w badaniu rejestrowały również zmiany eGFR na podstawie pomiaru eGFR w jednym punkcie czasowym. Zmiany eGFR powinny być potwierdzone w miarę upływu czasu, aby określić progresję CKD. Poziomy eGFR są również związane z odwracalnymi spadkami z powodu zaostrzenia lub innych czynników, takich jak przyjmowane leki lub odwodnienie. Model koncentruje się na progresji CKD potwierdzonych i nieodwracalnych zmian eGFR, które

skutkują pogorszeniem funkcji nerek zdefiniowanym przez progi CKD, w przeciwieństwie do odwracalnych zmian poziomu eGFR.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Metoda zliczania

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Macierze przejść dla 6 i 12. miesiąca z badania *AURORA 1* przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 1.
Sześciomiesięczne prawdopodobieństwo przejścia

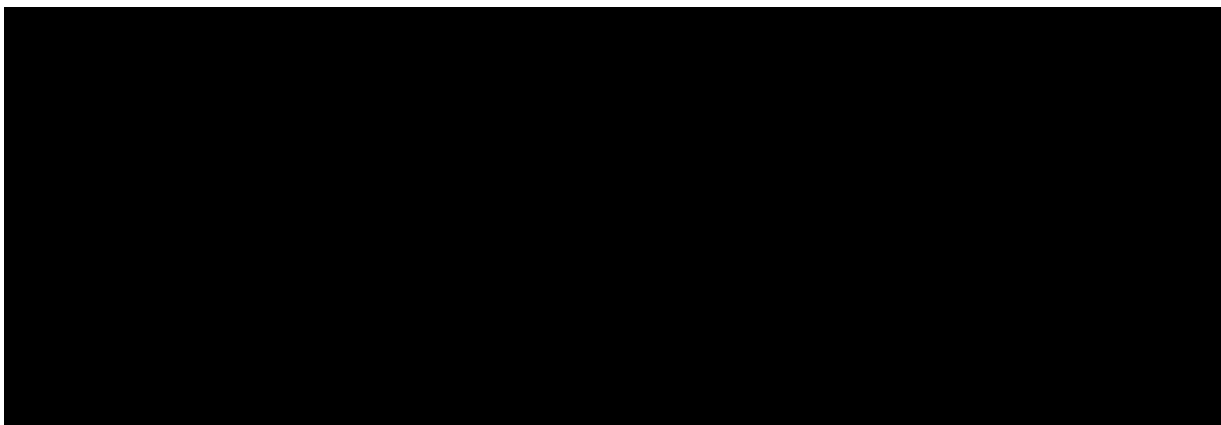


Tabela 2.
12-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia

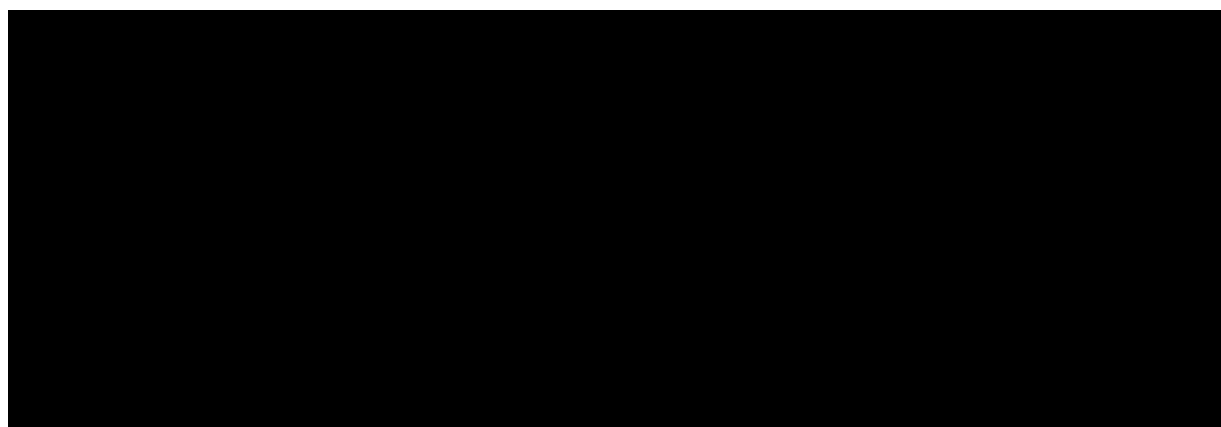


Tabela 3.
Sześciomiesięczne prawdopodobieństwo przejścia

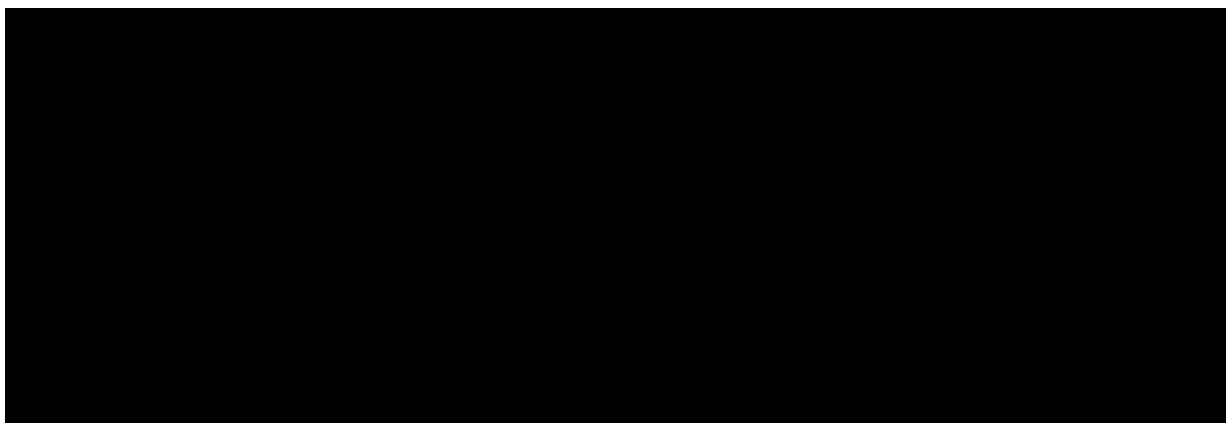
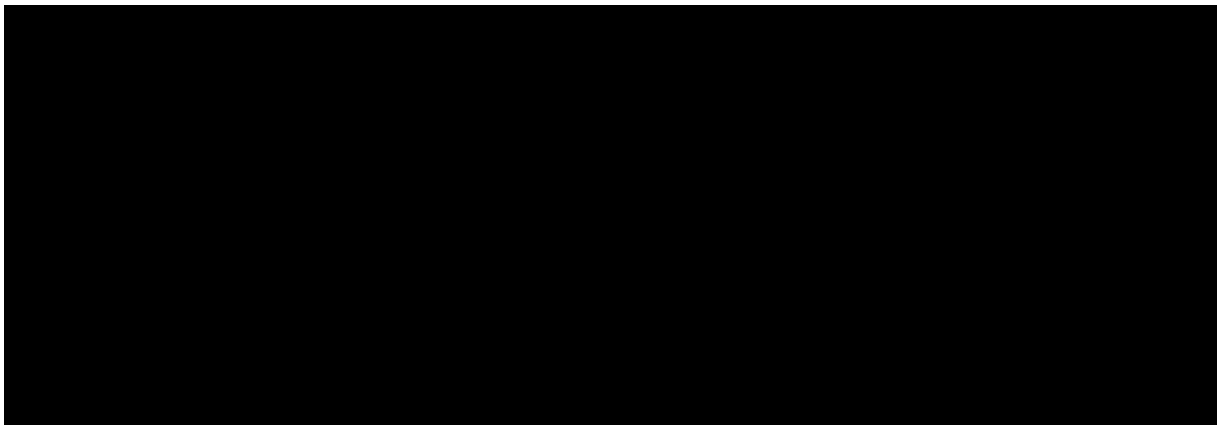


Tabela 4.
12-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia 



Macierze przejść dla 18., 24., 30. i 36. miesiąca z badania *AURORA 2* przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 5.
18-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia 



Tabela 6.
24-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia 



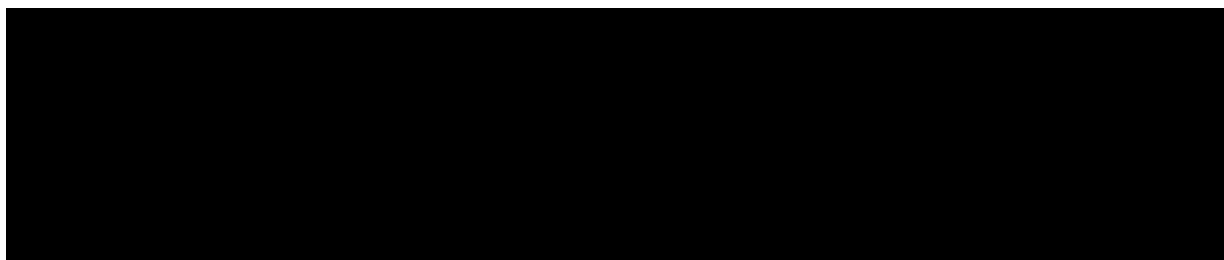


Tabela 7.
30-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia

Tabela 8.
36-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia

Tabela 9.
18-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia 

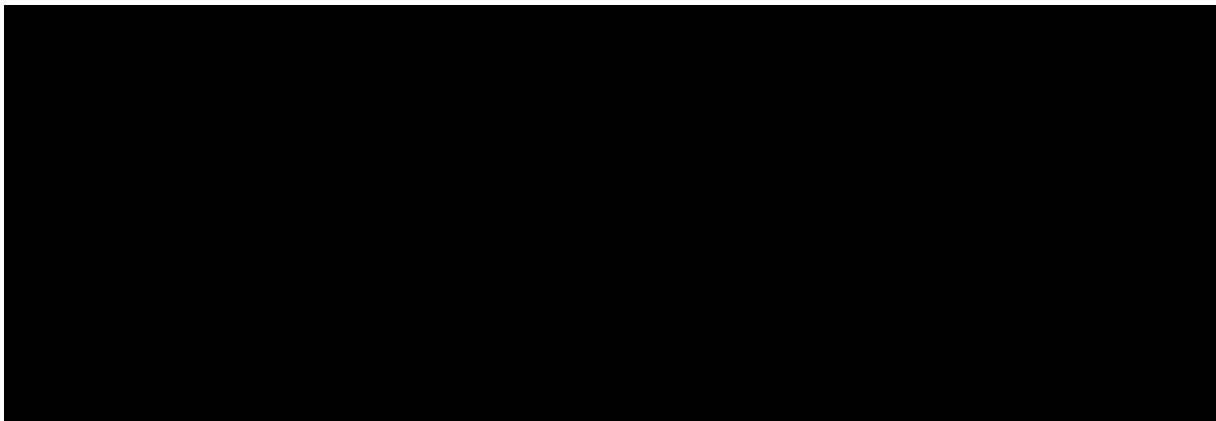


Tabela 10.
24-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia 

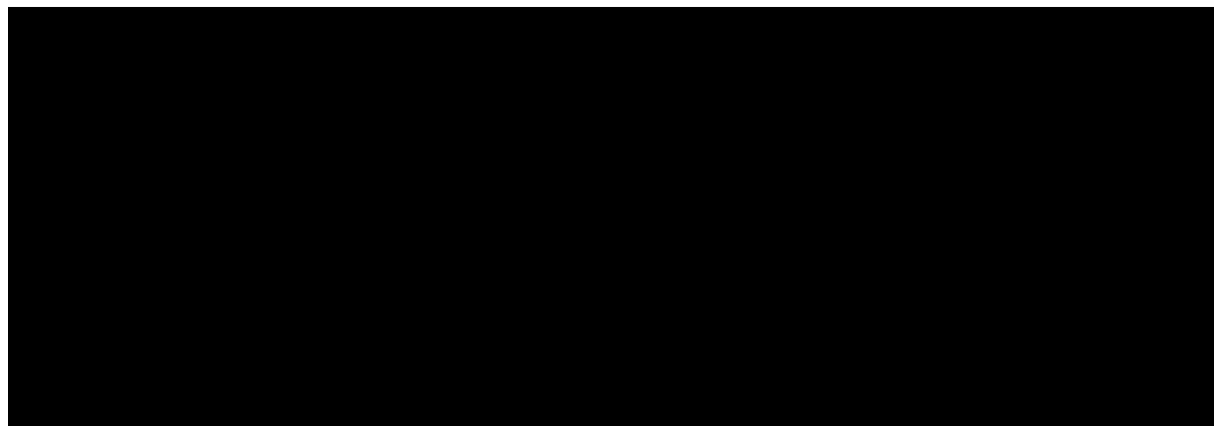


Tabela 11.
30-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia 

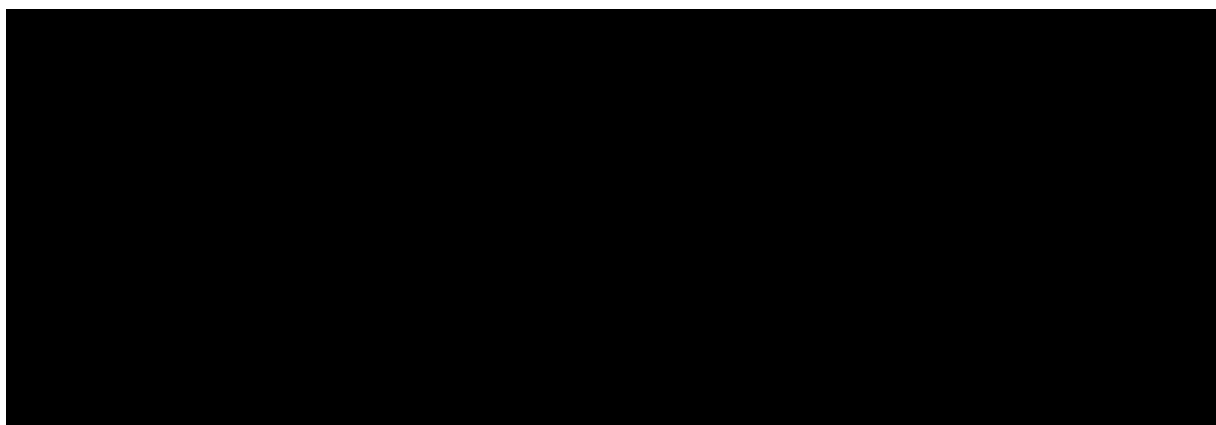
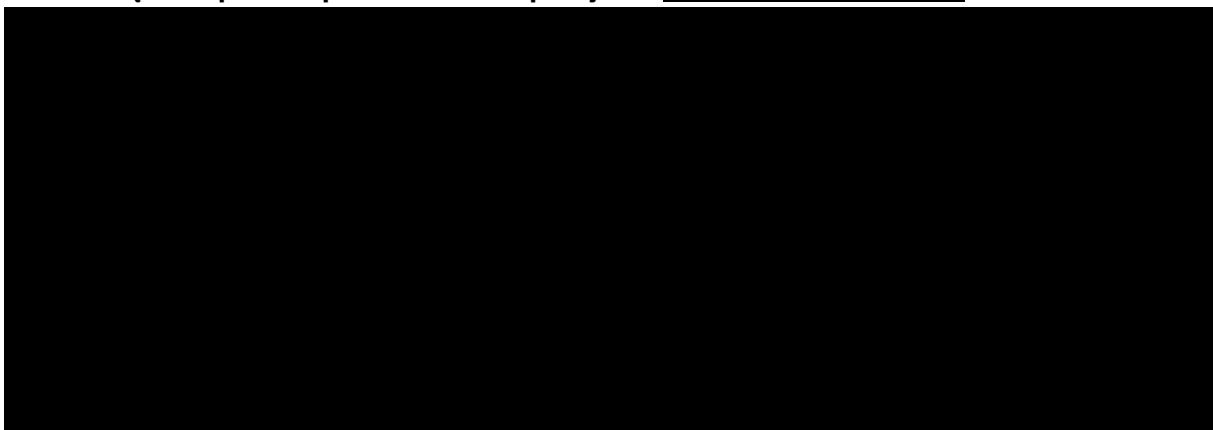
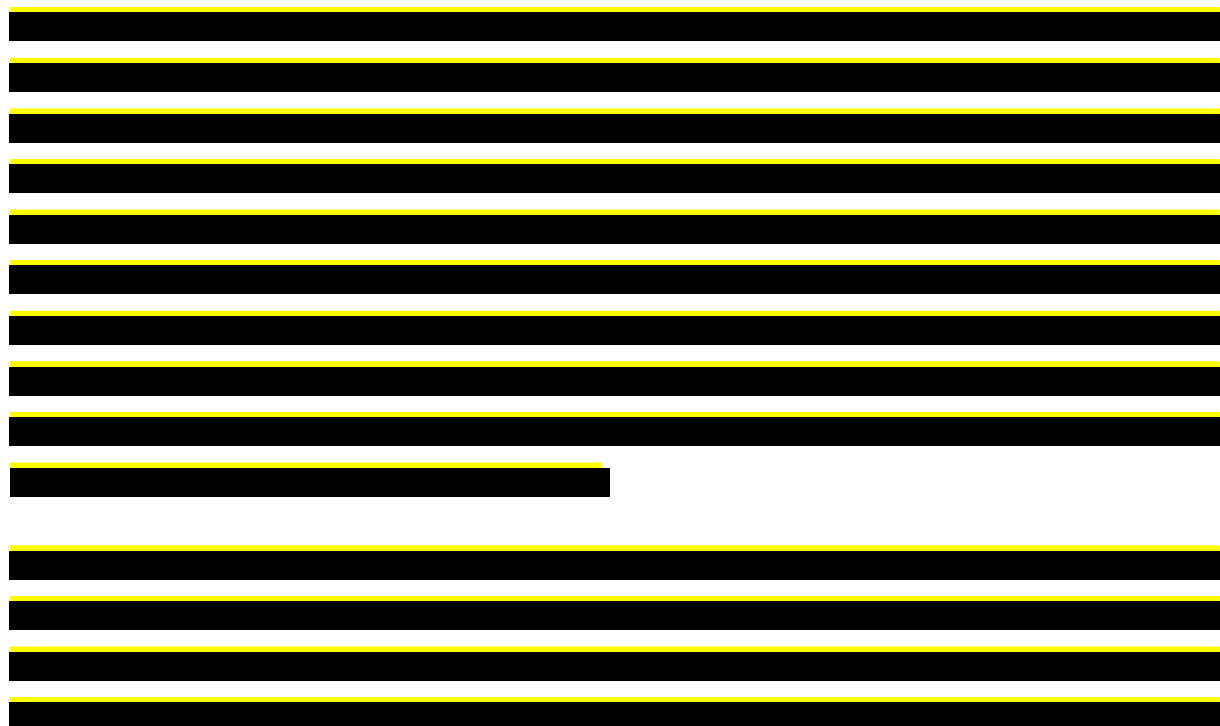


Tabela 12.
36-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia



Przejście między AD CKD 1-3a a AD CKD 3b-4

Jeśli chodzi o przejścia między AD CKD 1-3a a AD CKD 3b-4, podjęto iteracyjny proces z udziałem literatury i ekspertów zewnętrznych. Źródła literaturowe i prawdopodobieństwa przejścia zostały następnie zweryfikowane przez zewnętrznych ekspertów ekonomicznych zajmujących się zdrowiem, a na koniec przez ekspertów klinicznych walidujących model globalny, aby uzyskać wiarygodne oszacowanie dla całego horyzontu czasowego analizy. Struktura oraz założenia modelu zostały zwalidowane i opublikowane w NICE [NICE 2022].



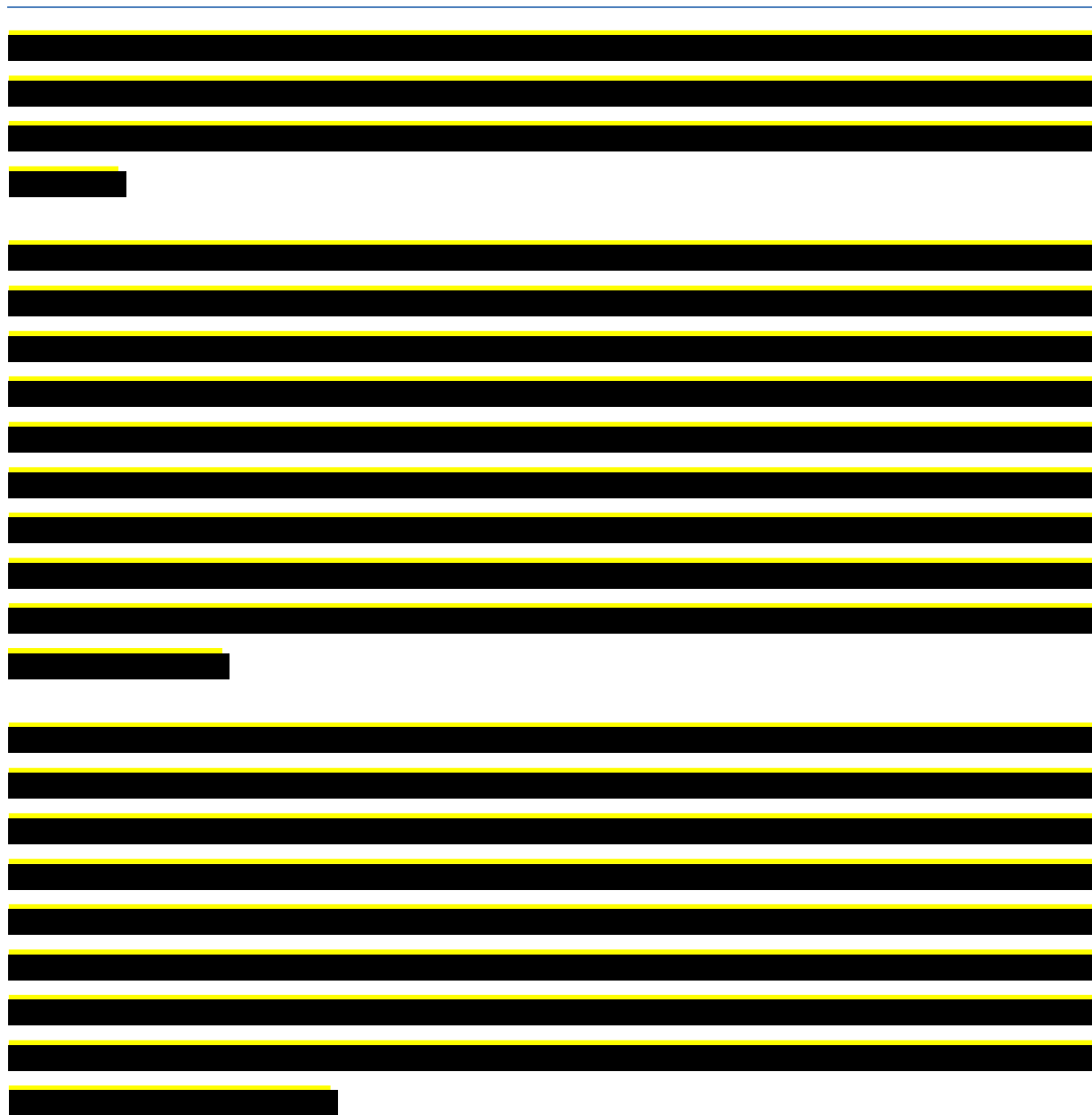
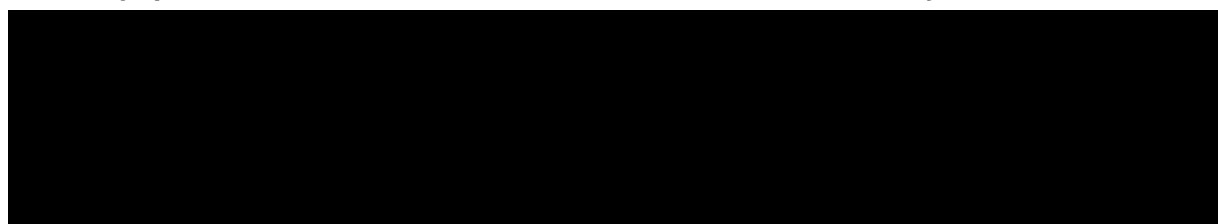


Tabela 13
Walidacja przechodzenia do stanu ESRD – dane literaturowe vs wynik modelu



W poniższej tabeli zestawiono prawdopodobieństwa przejścia ze stanu AD CKD 1-3a nie związane z leczeniem. Przejście do stanu AD CKD 3b-4 oraz Zgonu są takie same dla wszystkich ramion analizy.

Tabela 14.
Prawdopodobieństwo przejścia w stanie CKD 1-3a, wszystkie terapie

5.2.2. Chorzy LN z CKD w stadium 3b-4

Chorzy przechodzą do aktywnej choroby w stadiach CKD 3b-4 z aktywnego stanu chorobowego w stadiach CKD 1-3a. Od tego momentu, ze względu na postępujące, nieodwracalne uszkodzenie nefronów, chorzy nie mogą powrócić do wcześniejszego stadium CKD. Dlatego mogą pozostać w stanie aktywnej choroby, odpowiedzieć lub dalej się pogarszać, osiągając stadium 5 CKD.

Nie zidentyfikowano danych potwierdzających zmiany związane z leczeniem chorych z LN w stadium CKD 3b-4. Brytyjscy eksperci, zauważyli również, że odsetek chorych u których uzyskano odpowiedź na ten zaawansowany etap, może wynosić zaledwie 2,5-5% [NICE 2022]. Dlatego w analizie podstawowej przyjęto, że żaden chory nie może osiągnąć stanu odpowiedzi w stadium 3b-4 CKD, a wszyscy chorzy, niezależnie od leczenia, mają takie samo prawdopodobieństwo przejścia do stadium 5 CKD.

Prawdopodobieństwo przejścia chorego ze stadium 3b-4 AD CKD do stadium 5 CKD dializa, jest określane przy użyciu prawdopodobieństwa podanego przez eksperta klinicznego wynoszącego 95% w ciągu 10 lat [NICE 2022]. Informacje o przejściach do stanu Zgon są przyjęte na podstawie przeglądu literatury dotyczącej przejść opisanych w CKD, tj. publikacji *Sugrue 2019*, oraz opinii ekspertów zasadniczo zgadzającymi się z prawdopodobieństwem

przejścia, ale wskazującymi, że rzeczywista śmiertelność chorych z LN może być niższa niż w publikacjach CKD, biorąc pod uwagę, że CKD zwykle występuje w starszej populacji.

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przejścia w stadiach CKD 3b-4.

Tabela 15.
Prawdopodobieństwo przejścia w stadiach CKD 3b-4, wszystkie terapie

Przejście	Prawdopodobieństwo przejścia	Uwagi
AD → CR	0,0%	Założenie przyjęte ze względu na brak danych
AD → PR	0,0%	Założenie przyjęte ze względu na brak danych
AD → CKD stadium 5, dializa	13,91%	Prawdopodobieństwo 95% przejścia na dializę w ciągu 10 lat
AD → Zgon	3,92%	<i>Sugrue 2019</i>
AD → AD	82,17%	Pozostałe prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie

5.2.3. Chorzy LN z CKD w stadium 5

Przeprowadzono ukierunkowane wyszukiwanie literatury i nie znaleziono danych specyficznych dla LN, które mogłyby informować o tym stanie. W związku z tym zasięgnięto opinii ekspertów, aby potwierdzić znaczenie danych dotyczących CKD dla chorych z LN.

Brytyjscy eksperci wskazali, że 90% chorych z LN [NICE 2022], którzy przechodzą do ESRD, otrzymuje przeszczep w ciągu 2 lat. Jest to odsetek wyższy niż w piśmiennictwie dotyczący chorych z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ przeciętny chory z LN jest młodszy i dlatego bardziej nadaje się do przeszczepu. Klinicyści stwierdzili również, że chorzy z LN są narażeni na dodatkowe ryzyko zgonu z powodu incydentów sercowo-naczyniowych związanych z LN. Jednak nie zidentyfikowano żadnych specyficznych dla LN źródeł ryzyka zgonu w stadium 5 CKD i przyjęto założenie, że w modelu nie uwzględniono żadnych zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z LN. To założenie jest konserwatywne, ponieważ wyniki VCS+MMF powodują, że chorzy pozostają dłużej w stadiach CKD 1-3a, a zatem to przede wszystkim osoby porównawcze poniosłyby koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych związanych z LN.

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo przejścia w stadiach CKD 5.

Tabela 16.
Prawdopodobieństwo przejścia w stadiach CKD 5, wszystkie terapie

Przejście	Prawdopodobieństwo przejścia	Uwagi
Dializa w stadium 5 CKD → Dializa w stadium 5 CKD	48,14%	Pozostałe prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie
Dializa w stadium 5 CKD → Przeszczep w stadium 5 CKD	43,77%	90% prawdopodobieństwo przeszczepu w ciągu 2 lat [NICE 2022]
Dializa 5. stadium CKD → Zgon	8,10%	<i>Palmer 2004</i>
Przeszczep w stadium 5 CKD → Dializa w stadium 5 CKD	3,05%	<i>Palmer 2004</i>
Przeszczep w stadium 5 CKD → Przeszczep w stadium 5 CKD	94,34%	Pozostałe prawdopodobieństwo pozostania w tym stanie
Przeszczep w stadium 5 CKD → Zgon	2,62%	<i>Sugrue 2019</i>

5.3. Metaanaliza sieciowa

W *Analizie klinicznej* przedstawiono dokładne wyniki oraz założenia dotyczące przeglądu i wyboru badań do NMA (ang. *network meta-analysis* – metaanaliza sieciowa). Natomiast same wyniki NMA wykorzystano w niniejszej analizie do modelowania skuteczności komparatorów.

[Redacted content]

Tabela 17.
Wyniki NMA dla punktu CR

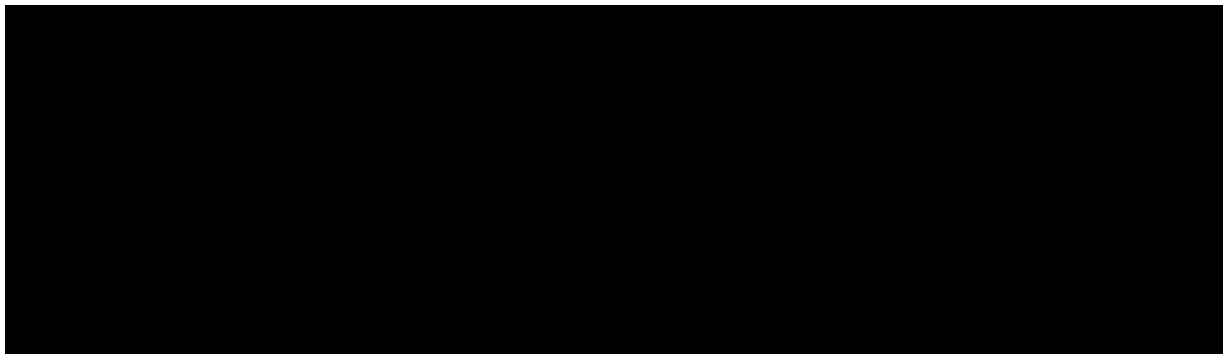
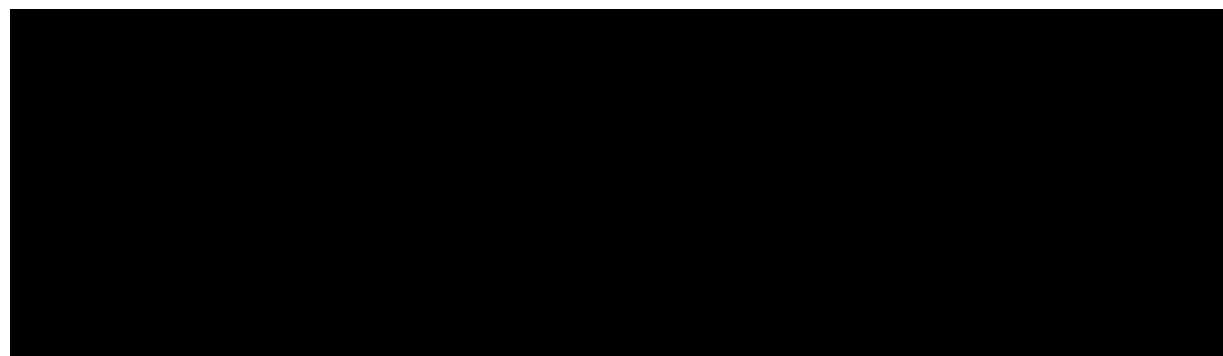


Tabela 18.
Wyniki NMA dla punktu PR



Ponieważ NMA podaje iloraz szans zakotwiczony do MMF, należy go skorygować, aby otrzymać prawdopodobieństwo samego leczenia. Aby zastosować iloraz szans z NMA do prawdopodobieństw przejścia MMF, stosuje się następujący wzór, gdzie O_x to prawdopodobieństwo leczenia X, a $OR_{(X,Y)}$ to iloraz szans terapii X w stosunku do terapii Y:

$$\frac{O_{MMF} * OR_{X,MMF}}{O_{MMF} * OR_{X,MMF} + 1}$$

To upraszcza się do prawdopodobieństwa przejścia leczenia X:

$$O_{MMF} * OR_{X,MMF} = O_{MMF} * \left(\frac{O_x}{O_{MMF}} \right) = O_x$$

$$\frac{O_{MMF} * OR_{X,MMF}}{O_{MMF} * OR_{X,MMF} + 1} = \frac{O_x}{O_x + 1}$$

5.4. Długoterminowe macierze przejścia oraz zanik efektu leczenia

Długoterminowe macierze przejścia

[Redacted text block]

Zanik efektu leczenia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

5.5. Czas trwania leczenia

Jednostkowe dane z badań AURORA 1 oraz AURORA 2 zostały wykorzystane do wygenerowania krzywych TTD zarówno dla ramienia VCS+MMF jak i MMF. Następnie, w programie SAS przygotowano krzywe parametryczne w celu zamodelowania krzywych TTD po okresie trwania badania. Model dopasowania krzywych parametrycznych został opracowany zgodnie z zaleceniami NICE [NICE DSU]:

- Przetestowano założenie o proporcjonalności hazardu w celu wyboru modelu zależnego lub niezależnego. W przypadku braku możliwości odrzucenia założenia o proporcjonalnym hazardzie, należy wybrać model zależny z pojedynczą współzmienną. W przeciwnym przypadku należy wybrać model niezależny.
 - Po przetestowaniu założenia o proporcjonalnym hazardzie, dopasowano odpowiednie krzywe parametryczne do danych z badania klinicznego;
 - Przeprowadzono analizę dopasowania modeli poprzez: ocenę wizualną dopasowania krzywych parametrycznych do danych z badania, kryterium informacyjne Akaike (AIC) oraz kryterium informacyjne Bayesa (BIC).
-

Rysunek 2.



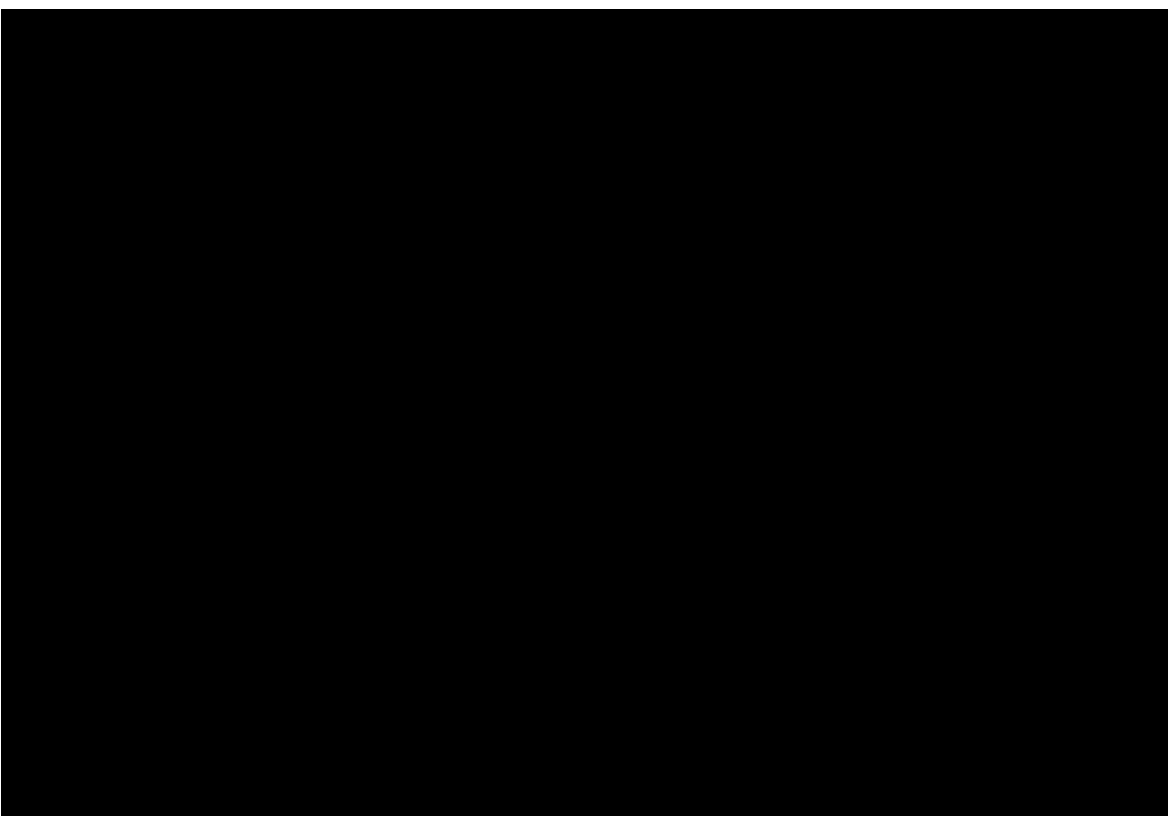
Czas trwania leczenia został określony na podstawie krzywych TTD dla ramion leczenia VCS+MMF i MMF z badania klinicznego. W badaniu chorzy przerywali leczenie, jeśli:

1. Po 12 tygodniach leczenia chory wykazał potwierdzone >30% zmniejszenie wartości eGFR CKD-EPI w stosunku do wartości wyjściowej w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie co najmniej 4 tygodni;
2. Po 8 tygodniach leczenia chory wykazał potwierdzoną redukcję UPCr o $\leq 25\%$, co oceniono na podstawie dwóch kolejnych pomiarów w odstępie co najmniej 2 tygodni.
3. Chory wymagał leczenia metyloprednizolonem dożylnym lub jakimkolwiek lekiem innym niż dozwolone w protokole.

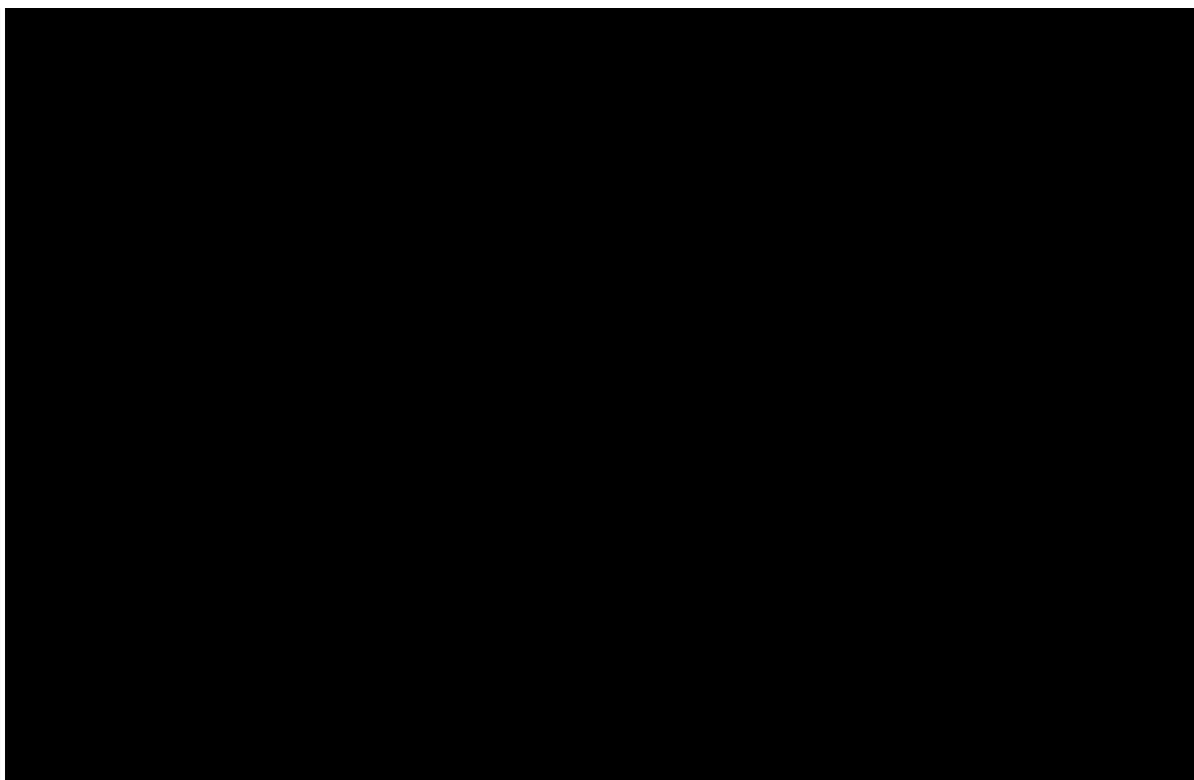
Chorzy mogli również przerwać badanie dobrowolnie lub według uznania badacza, jeśli leżało to w najlepszym interesie chorego.



Rysunek 3.



Rysunek 4.



Ze względu na braku możliwości odrzucenia założenia o proporcjonalnym hazardzie, wybrano pięć rozkładów parametrycznych wykorzystując model zależny dopasowania do krzywej KM TTD.

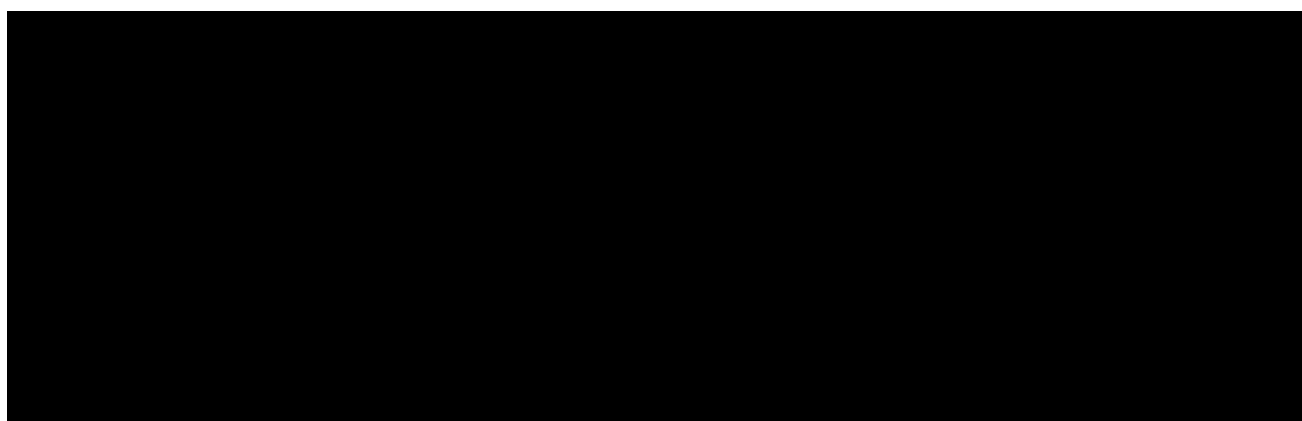
Ostatecznego wyboru modeli ekstrapolacji dokonano na podstawie: wizualnej oceny, statystycznego dopasowania do danych z badania, wskaźników AIC i BIC (Tabela 19). Na tej podstawie uznano, że rozkład log-logistyczny jest najlepiej dopasowanym rozkładem, zatem został wykorzystany w analizie podstawowej do modelowania TTD dla ramion VCS+MMF i MMF. Dla pozostałych komparatorów nie modelowano krzywych TTD ze względu na brak danych. W analizie wrażliwości przetestowano wariant w którym krzywa TTD dla komparatorów pośrednich jest równa krzywej TTD dla VCS+MMF oraz wariant w którym jest równa krzywej TTD dla MMF.

Tabela 19
Wartości AIC i BIC dla ekstrapolacji TTD

Typ dopasowania	AIC	BIC
Wykładniczy	901,2	912,8
Weibulla	891,9	907,4
Log-Logistyczny	888,2	903,7
Gamma	891,5	910,9
Log-Normalny	894,6	910,1

Na wykresie poniżej przedstawiono krzywe KM TTD dla VCS+MMF i MMF oraz ich parametryczne dopasowania.

Rysunek 5.
Krzywe TTD



5.6. Jakość życia w modelu Markowa

Stany uwzględnione w wykorzystanych w analizie modelach Markowa wskazano w rozdziale 5.1. 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.

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

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block] Powyższe użyteczności dotyczą chorych w stadiach 1-3a CKD związanych z chorobą LN, dlatego są preferowane w stosunku do źródeł literaturowych, w których nie można znaleźć użyteczności specyficznej dla LN. Poza danymi dotyczącymi stanów CKD 1-3a, badań AURORA nie można było zastosować w odniesieniu do pozostałych stanów zdrowia uwzględnianych w modelu, dlatego też w celu uzyskania informacji na temat tych użyteczności wykorzystano źródła literaturowe.

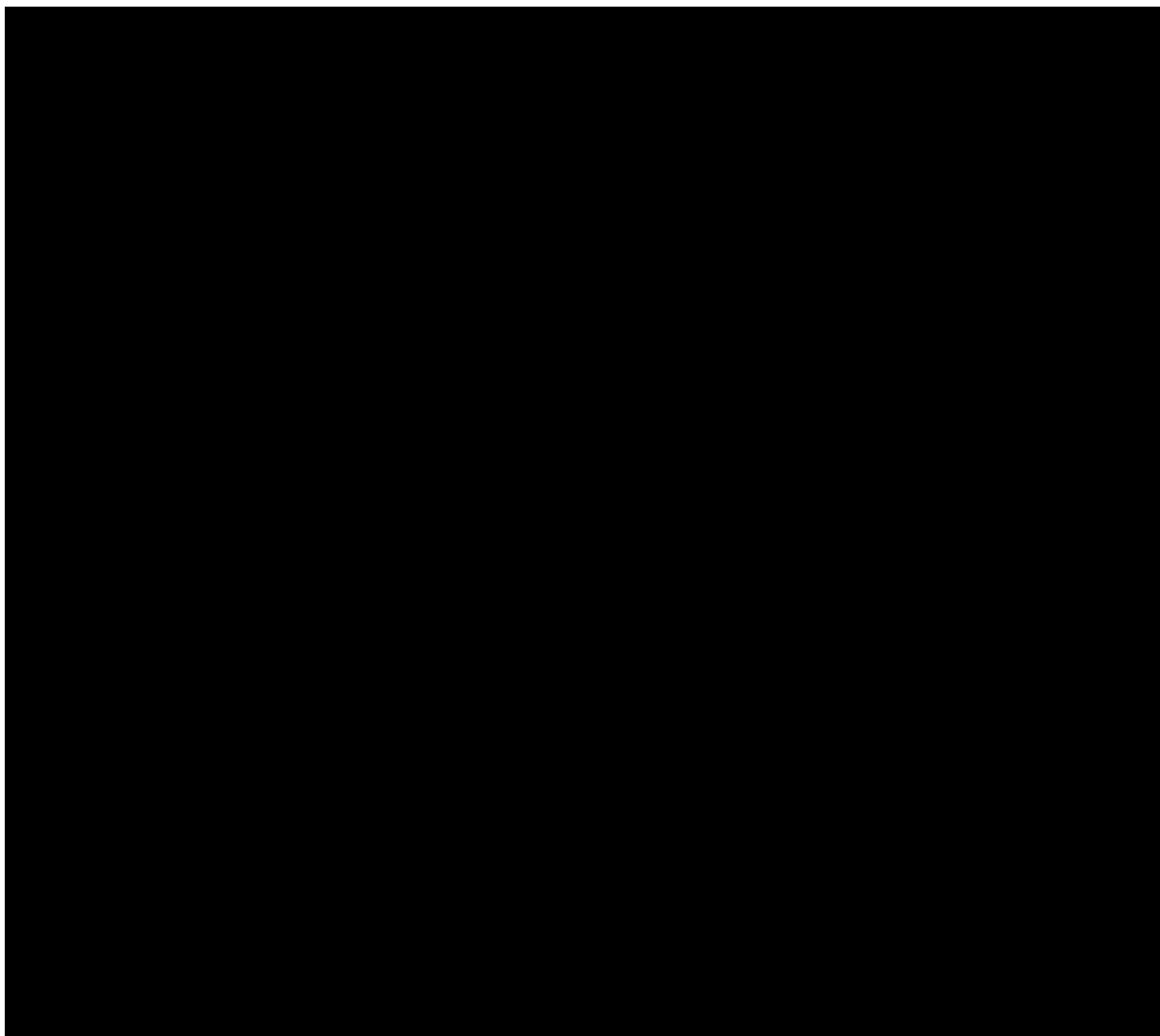
Nie odnaleziono publikacji z wartościami EQ-5D dla stanów CR, PR, AD CKD3b-4 uwzględnianych w modelu. Natomiast, w odnalezionej publikacji *Jesky 2016* (publikacja dołączona na podstawie referencji z *NICE 2022* – uwzględniona w modelu globalnym) przedstawiono spadek użyteczności EQ-5D (równy -0,055) pomiędzy populacją CKD 1/2 i CKD3a a populacją CKD3b i CKD 4. Zatem, uwzględniając powyższą obniżkę możliwe było oszacowanie wartości użyteczności dla stanów CR, PR, AD CKD3b-4 uwzględnianych w modelu.

Natomiast dla stanów CKD 5 – dializa i przeszczepienie, przyjęto odnalezione (w ramach przeglądu referencji *NICE 2022*¹) wyniki z publikacji *Lee 2005*. Dla stanu dializa przyjęto średnią użyteczność EQ-5D z wartości 0,53 dla dializy otrzewnowej oraz 0,44 dla hemodializy. Wartość średnia dla dializy wyniosła 0,485, zaś dla stanu przeszczepienia przyjęto wartość 0,71.

¹ Publikacja dostępna również w modelu globalnym

Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej dla poszczególnych stanów zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.
Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej



5.6.1. Obniżka użyteczności związana z wiekiem

W modelu uwzględniono negatywny wpływ na jakość życia chorych związany z wiekiem ze względu na rosnącą częstość występowania chorób współistniejących w szczególności w populacji osób starszych. Wartości użyteczności stanu zdrowia w modelu skorygowano o pogorszenie związane z wiekiem, zgodnie z zaleceniami *NICE DSU*. W zależności od wieku rozpoczęcia wchodzenia chorych do modelu zaimplementowano użyteczność dostosowaną do wieku, korzystając z wartości użyteczności podanych w publikacji *Ara i Brazier 2011*.

W analizie wrażliwości przetestowano wariant bez uwzględnienia obniżki użyteczności związanej z wiekiem.

5.6.2. Obniżka użyteczności związana z działaniami niepożądanymi

W modelu uwzględniono obniżenie użyteczności u chorych, którzy doświadczają działań niepożądanych. W modelu wartość obniżki użyteczności dla danego działania niepożądanego została pomnożona przez jego zakładany czas trwania, tak aby otrzymać spadek QALY. Wyliczone obniżki QALY technicznie zastosowane są podczas pierwszego cyklu w modelu. Wartości użyteczności i czas trwania działań niepożądanych są oparte na źródłach odnalezionych w ramach pracy nad raportem. Tabela poniżej podsumowuje wartość obniżki użyteczności i czas trwania uwzględnione w analizie.

Tabela 21.
Wartości obniżki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności	Źródło	Czas trwania	Źródło
Zapalenie płuc	0,31	Kim 2019	3,50	Założenie 0,5 tygodnia [NICE 2022]
Nieżyt żołądka i jelit	0,01	Kim 2019	8,00	Hudgens 2016, założenie, tak jak biegunka
Infekcja dróg moczowych	0,12	NICE TA250	21,00	NICE TA250
Nadciśnienie tętnicze/kryzys nadciśnieniowy	0,15	Swinburn 2010	8,00	Swinburn 2010
Anemia	0,12	Swinburn 2010	16,07	Swinburn 2010
Neutropenia	0,09	Kim 2019	15,09	Nafees 2008
Infekcje i infestacje	0,20	Beusterien 2010 założenie, tak samo jak zapalenie płuc i infekcje	3,50	Założenie 0,5 tygodnia [NICE 2022]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0,20	Beusterien 2010 założenie, tak samo jak zapalenie płuc i infekcje	3,50	Założenie 0,5 tygodnia [NICE 2022]
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0,12	Założenie, tak samo jak anemia	16,07	Założenie, tak jak anemia
Wirus półpaśca/Varicella zoster	0,01	Założenie, tak samo jak nieżyt żołądka i jelit	8,00	Założenie, tak samo jak nieżyt żołądka i jelit

Zdarzenie niepożądane	Obniżka użyteczności	Źródło	Czas trwania	Źródło
Nudności i wymioty	0,05	Nafees 2008	10,50	Założenie 1,5 tygodnia [NICE 2022]
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0,20	Beusterien 2010 założenie, tak samo jak zapalenie płuc i infekcje	3,50	Założenie 0,5 tygodnia [NICE 2022]
Padaczka	0,14	Stavem 2010	10,50	Średnia z NICE TA316
Posocznica / Sepsa	0,20	Tolley 2013	17,85	Średnia z NICE TA359 i TA370
Zapalenie oskrzeli	0,07	Doyle 2008	24,00	NICE TA306

5.7. Horyzont czasowy w modelach

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 w obu modelach został określony jako dożywotni, co skutkuje śmiercią ponad 99,99% kohorty w ostatnim cyklu. W przypadku chorych początkowy wiek chorych wynosi 33,2 lata. W analizie założono, że 1 rok to 365,25 dni.

Wobec powyższego przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego oraz testowanie wartości arbitralnych dla tego parametru w celu weryfikacji stabilności wyniku w analizie wrażliwości wydaje się 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 (jest to dokładanie sytuacja, z jaką mamy do czynienia w rozpatrywanym przypadku). Literatura w zakresie farmakoekonomiki wskazuje, że modelowanie powinno opierać się na danych z badań klinicznych, ale też powinno (jeśli ramy czasowe badania nie obejmują wszystkich różnic pomiędzy porównywanymi technologiami) sięgać poza ramy czasowe badań [*Orlewska 1999, Drummond 2003*].

Konkludując, nie jest właściwe uwzględnienie horyzontu czasowego tylko z badań, ponieważ modelowanie efektów zdrowotnych wykonuje się po to, aby uwzględnić efekty nieujęte w badaniach a występujące po zakończeniu badania klinicznego. Dla horyzontu z badań nie jest potrzebne modelowanie.

Umieralność ogólna populacji jest zdefiniowana jako umieralność ogólna zależna od wieku i płci i została uwzględniona w modelu opartym na krajowych tablicach umieralności dla Polski (*GUS, 2022a*). Ogólna śmiertelność zastosowana w modelu odpowiada wiekowi kohorty w każdym danym cyklu i została skorygowana na podstawie odsetka kobiet w naszej analizie.

5.8. 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.

6. 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 bezpośrednie medyczne).

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

- koszty leków (podawanych w terapii początkowej, towarzyszącej i wspomagającej oraz w terapii podtrzymującej);
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty rozważanych stanów zdrowia;
- koszty leczenia zdarzeń/działań niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

Wymienione kategorie kosztowe stanowią całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. 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 ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne*].

6.1. Koszt leków

Do obliczenia kosztu stosowania uwzględnianych technologii medycznych konieczne było określenie zużycia zasobów (dawkowania) oraz cen jednostkowych leków. W analizie założono, iż leczenie początkowe może trwać maksymalnie 36 miesięcy, zgodnie z okresem obserwacji badania *AURORA* (reguła zatrzymania - dla wszystkich terapii uwzględnionych

w analizie: VCS+MMF, MMF, L-CYC, H-CYC oraz TAC+MMF). Terapia towarzysząca/wspomagająca (metyloprednizon, prednizon) rozpoczynana jest wraz z leczeniem początkowym, natomiast terapia podtrzymująca rozpoczyna się po zakończeniu leczenia początkowego (po 36 miesiącach). W ramach terapii podtrzymującej przyjęto stosowanie MMF. Założenie to jest zgodne z najnowszymi wytycznymi *KDIGO 2024*, które zalecają, aby po zakończeniu wstępnej terapii pacjenci otrzymywali MPAA (analog kwasu mykofenolowego) w celu podtrzymania terapii [KDIGO 2024].

6.1.1. Dawkowanie leków

VCS+MMF

WOKLOSPORYNA

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Lupkynis®* określono, że zalecana dawka wynosi 23,7 mg (co odpowiada trzem kapsułkom miękkim) dwa razy na dobę, przy czym odstęp między kolejnymi dawkami powinien wynosić co najmniej 8 godzin. Dawka ta była również stosowana u chorych w badaniach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego *Analizy klinicznej*.

MYKOFENOLAN MOFETYLU

Na podstawie odnalezionego badania klinicznego *AURORA 1* określono, że zalecana dawka MMF stosowanego w ramieniu VCS+MMF oraz w ramieniu MMF (monoterapia) wynosi 2500 mg (2000-3000 mg) raz na dobę podawana doustnie.

W tabeli poniżej zestawiono dawkowanie leków uwzględnionych w niniejszej analizie wraz z podaniem źródła tych danych.

Tabela 22.
Dawkowanie leków uwzględnionych w niniejszej analizie

Schemat leczenia	Substancja	Opis dawkowania	Źródło
Terapia początkowa			
VCS+MMF	VCS	47,4 mg/dobę	AURORA 1
	MMF	2000-3000 mg/dobę	
MMF	MMF	2000-3000 mg/dobę	AURORA 1
L-CYC	CYC	500 mg co dwa tygodnie (6 dawek)	EULAR/ERA-EDTA

Schemat leczenia	Substancja	Opis dawkowania	Źródło
H-CYC	CYC	500-750 mg/m ² co cztery tygodnie (6 dawek)	EULAR/ERA-EDTA
TAC+MMF	TAC	4 mg/dobę	Liu 2015
	MMF	1000 mg/dobę	
Terapia towarzysząca i wspomagająca			
Glukokortykoidy w ramieniu VCS+MMF	Metyloprednizon	500 mg na dobę przez pierwsze dwa dni	AURORA 1
	Prednizon	20-25 mg/dobę w trzecim dniu, zmniejszając do 2,5 mg/dobę w 16 tygodniu zgodnie z harmonogramem określonym w protokole	AURORA 1
Glukokortykoidy w ramieniu komparatorów	Metyloprednizon	500-2500 mg, całkowita dawka	EULAR/ERA-EDTA
	Prednizon	Początkowa dawka doustna 0,3-0,5 mg/kg/dobę Zmniejszona do <7,5 mg/dobę po 3-6 miesiącach	EULAR/ERA-EDTA
Hydroksychlorochina	Hydroksychlorochina	5 mg/kg/dobę	EULAR/ERA-EDTA
Terapia - leczenie podtrzymujące			
MMF	MMF	1000-2000 mg/dobę	EULAR/ERA-EDTA

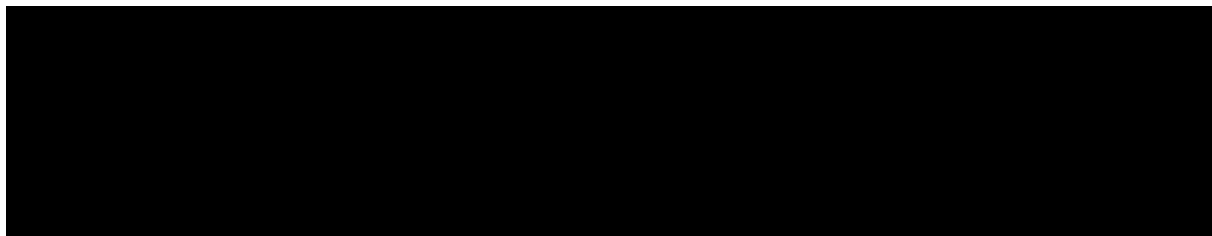
6.1.2. Ceny leków

Obecnie woklosporyna nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece i wydawany będzie świadczeniobiorcy z odpłatnością ryczałt. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 15.3.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela.

Tabela 23.
Charakterystyka kosztowa leku Lupkynis®



Pozostałe ceny leków stanowiących komparatory, terapię wspomagającą oraz podtrzymującą uzyskano na podstawie *Wykazu leków refundowanych* oraz danych ze strony *Medycyna Praktyczna* w przypadku braku refundacji leku.

W tabeli poniżej zestawiono średnie koszty uwzględnionych substancji w przeliczeniu na miligram leku.

Tabela 24.
Koszty substancji uwzględnionych w analizie (PLN)

Substancja	Średni koszt w p. NFZ/mg	Średni koszt w p. wspólnej/mg
VCS		
MMF	0,0030	0,0037
CYC tabl.	0,0346	0,0359
TAC	3,6909	3,7927
Metyloprednizon	0,0476	0,0725
Prednizon	0,0462	0,1955
Hydroksychlorochina (nierefundowana)	0,0000	0,0068

6.2. Koszty przepisania i podania leków

W niniejszej analizie przyjęto, że podanie leków stosowanych doustnie nie wiąże się z żadnymi kosztami (przyjęto zerowe koszty podania dla rozważanych leków doustnych).

6.3. Koszty stanów zdrowia

W analizie przyjęto, że chorzy będą obywali wizyty oraz otrzymywali świadczenia związane z monitorowaniem choroby w zależności od zaawansowania choroby. Tzn. chorzy w łagodniejszej postaci choroby będą mieli mniej świadczeń w stosunku do chorych w cięższych stanach. Częstości wykonywania świadczeń oparto o publikację *Fanouriakis 2020*

(EULAR / ERA-EDTA) oraz zostały one zwalidowane przy tworzeniu modelu globalnego przez ekspertów klinicznych [NICE 2022]. Poniższe wartości przyjęto ze względu na brak odnalezienia polskich danych wskazujących możliwe częstotliwości wykonywania świadczeń związanych ze stanem zdrowia chorych uwzględnionych w niniejszej analizie. Z tego względu w analizie wrażliwości przetestowano wariant bez uwzględnienia ww. kosztów. Tabela poniżej prezentuje częstotliwość stosowania świadczeń w zależności od stanu zdrowia.

Tabela 25.
Częstotliwość stosowania świadczeń w zależności od stanu zdrowia

Świadczenie	CR CKD 1-3a		PR CKD 1-3a		AD CKD1-3a		CR CKD 3b-4		PR CKD 3b-4		AD CKD 3b-4		Dializa CKD 5		Przeszczep CKD 5		
	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	3+
Cykl (6-miesięczny)	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	1	2+	3+
Wizyta pielęgniarki	1	1	3,5	2	6	3	2	2	4	2,5	6	3					
Wizyta specjalisty	1	1	3,5	2	6	3	2	2	4	2,5	6	3	6	3			
Psycholog													6	1,5			
Biopsja nerki											1						
Analiza moczu (obejmuje GFR, albuminę surowicy, białkomocz i osad moczu)	2	2	7	4	12	6	4	4	8	5	12	6					
Pełna morfologia krwi	2	2	7	4	12	6	4	4	8	5	12	6					
Pomiar immunoglobulin w surowicy	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6					
Testy na przeciwciała	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6					
Badanie przewlekłych infekcji	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6					
Monitorowanie cholesterolu i lipidów	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6	0,5	0,5	6,25	3,25	12	6					
Monitorowanie poziomu anty-dsDNA oraz C3 i C4	2	2	7	4	12	6	4	4	8	5	12	6					
Dializa													0,5	0,5			
Wstępna ocena do przeszczepu nerki													1				
Wizyta w klinice na liście oczekujących (przed przeszczepem)													2	2			
Przeszczep nerki															1		

Świadczenie	CR CKD 1-3a		PR CKD 1-3a		AD CKD1-3a		CR CKD 3b-4		PR CKD 3b-4		AD CKD 3b-4		Dializa CKD 5		Przeszczep CKD 5		
Po przeszczepieniu nerki, rok 1															0,5	0,5	
Po przeszczepieniu nerki, rok 2+																	0,5
USG												1					
Echokardiogram	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Tabela poniżej prezentuje wycenę poszczególnych świadczeń.

Tabela 26.
Koszty dodatkowych świadczeń (PLN)

Opis	Koszt (PLN)	Świadczenie	Źródło
Wizyta pielęgniarki	44,00	W11	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Wizyta specjalisty	44,00	W11	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Psycholog	157,74	5.00.04.0000010	Zarządzenie opieka psychiatryczna
Biopsja nerki	2 200,00	L09	zarządzenie leczenie szpitalne
Analiza moczu (obejmuje GFR, albuminę surowicy, białkomocz i osad moczu)	75,00	W12	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Pełna morfologia krwi	44,00	W11	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Pomiar immunoglobulin w surowicy	44,00	W11	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Testy na przeciwciała	44,00	W11	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Badanie przewlekłych infekcji	44,00	W11	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Monitorowanie cholesterolu i lipidów	44,00	W11	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna

Opis	Koszt (PLN)	Świadczenie	Źródło
Monitorowanie poziomu anty-dsDNA oraz C3 i C4	133,00	W13	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Dializa	324,00	5.53.01.0001478	zarządzenie leczenie szpitalne
Wstępna ocena do przeszczepu nerki	2 395,00	5.52.01.0001356	zarządzenie leczenie szpitalne
Wizyta w klinice na liście oczekujących (przed przeszczepem)	278,00	5.52.01.0001357	zarządzenie leczenie szpitalne
Przeszczep nerki	45 589,00	L94	zarządzenie leczenie szpitalne
Po przeszczepieniu nerki, rok 1	19 985,38	n/d	AE Levemir 2014; GUS; Zarządzenie leczenie szpitalne; Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Statystyki NFZ (patrz rozdział poniżej)
Po przeszczepie nerki, rok 2+	18 890,38	n/d	AE Levemir 2014; GUS; Zarządzenie leczenie szpitalne; Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Statystyki NFZ (patrz rozdział poniżej)
USG	75,00	W12	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna
Echokardiogram	133,00	W13	zarządzenie ambulatoryjna opieka szpitalna

6.3.1. Koszty leczenia po przeszczepieniu nerki

Zapobieganie odrzucania przeszczepu wymaga konieczności zastosowania leków immunosupresyjnych, które jednak wiążą się z występowaniem dodatkowych działań niepożądanych (powikłania sercowo-naczyniowe, nowotwory). Według artykułu *Klimczak 2017* szczególnie ważne jest stosowanie leczenia w okresie pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu, ponieważ wtedy ryzyko odrzucania jest wysokie. Jednak pomimo znacznego zmniejszenia częstości odrzucania w tym okresie, obecnie stosowane leki immunosupresyjne nie poprawiły przeżycia pacjentów i funkcji przeszczepu w obserwacji długofalowej. Ponieważ koszty związane z leczeniem po przeszczepie są drugorzędne we wnioskowanym wskazaniu, koszt farmakoterapii po przeszczepie nerek przyjęto na podstawie

AE Levemir 2014 z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS) i zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Koszt leczenia po przeszczepieniu nerki w perspektywie NFZ oraz wspólnej

Koszt (PLN)	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Farmakoterapia po transplantacji nerek – koszt roczny na pacjenta (<i>AE Levemir 2014</i>)	12 106,55	12 419,68
Koszt roczny z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS)	16 559,85	16 988,16

KOSZTY MONITOROWANIA PO PRZESZCZEPIENIU

Koszty monitorowania przed i po przeszczepieniu przedstawiono w poniższej tabeli (*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*).

Tabela 28.
Koszty monitorowania przed i po przeszczepieniu

Nazwa świadczenia rozliczanego	Kod	Wartość punktowa (PLN)	Założenia
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	5.05.00.0000047	219	Podane świadczenie rozliczane raz na msc. w 1. roku leczenia oraz raz na dwa msc. w drugim roku leczenia (w pierwszym roku 11 świadczeń w drugim roku 6) – w pierwszym roku leczenia przyjęto założenie o częstotliwości na podstawie <i>AE Forxiga</i> [AE Forxiga], natomiast w drugim roku uwzględniono mniejszą częstotliwość monitorowania chorych

KOSZTY POWIKŁAŃ PO PRZESZCZEPIENIU

W poniższej tabeli przedstawiono koszt i liczbę wykonanych hospitalizacji dotyczących leczenia powikłań po przeszczepieniu na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne* oraz *statystyk NFZ*. Udział przeszczepów nerek wśród wszystkich hospitalizacji zaczerpnięto z *AE Levemir 2014* ze względu na brak liczby hospitalizacji dotyczących przeszczepu nerek w *statystykach NFZ*.

Tabela 29.
Hospitalizacje dotyczące leczenia powikłań po przeszczepieniu

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu	Wartość punktowa (PLN)	Liczba hospitalizacji (2020)	Udział przeszczepów nerek wśród wszystkich hospitalizacji
Przewlekła odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)	5.52.01.0001006	3 342	1 275	3,07%
Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	5.52.01.0001023	6 572	1 676	11,60%
Hospitalizacja związana z grafektomią - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	5.52.01.0001025	6 183	44	69,77%
Pogorszenie czynności przeszczepionego narządu - diagnostyka, leczenie od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu	5.52.01.0001391	3 231	205	13,29%
Ostre odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	5.52.01.0001460	20 610	541	35,60%
Ostre serydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu	5.52.01.0001461	24 620	106	35,60%
Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni	5.52.01.0001462	12 143	1 344	27,02%
Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirusowego i/lub przeciwgrzybiczego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni	5.52.01.0001463	25 512	506	8,61%
Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	5.52.01.0001493	4 178	395	3,48%
Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	5.52.01.0001494	2 395	2 590	8,14%

Oszacowano, że całkowity roczny koszt hospitalizacji z powodu powikłań po przeszczepieniu nerki wynosi 12 668 363,76 PLN². Liczbę osób żyjących z przeszczepioną nerką oszacowano na podstawie danych z raportu *Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018* oraz GUS. W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione dane.

Tabela 30.

Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce w latach 2000-2018

Rok	Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce (na milion)	Ludność Polski (tys.) (GUS)	Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce
2000	94	38 254,0	3 596
2001	112	38 242,2	4 283
2002	122	38 218,5	4 663
2003	135	38 190,6	5 156
2004	146	38 173,8	5 573
2005	193	38 157,1	7 364
2006	209	38 125,5	7 968
2007	233	38 115,6	8 881
2008	241	38 135,9	9 191
2009	245	38 167,3	9 351
2010	246	38 529,9	9 478
2011	282	38 538,4	10 868
2012	249	38 533,3	9 595
2013	275	38 495,7	10 586
2014	238	38 478,6	9 158
2015	245	38 437,2	9 417
2016	252	38 433,0	9 685
2017	270	38 433,6	10 377
2018	305	38 411,1	11 715

Liczbę chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce w danym roku obliczono jako iloczyn drugiej i trzeciej kolumny podzielony przez 1 000.

W latach 2000-2018 zaobserwowano rosnący trend liczby osób z czynnym przeszczepem nerki zatem do danych dopasowano trend liniowy, logarytmiczny, potęgowy oraz wykładniczy

² Koszt całkowity roczny obliczono jako sumę iloczynów trzech ostatnich kolumn.

w celu oszacowania liczby osób z czynnym przeszczepem nerki w roku 2022. Najlepszym dopasowaniem do danych cechował się trend potęgowy ($R^2 = 0,890$), według którego obecnie w Polsce żyje 12 462 osób z czynnym przeszczepem nerki.

Koszt na chorego, na rok oszacowano jako iloraz rocznych kosztów związanych z hospitalizacją powikłań u pacjentów z przeszczepioną nerką oraz liczby tych pacjentów. Koszt ten wynosi 1 016,54 PLN.

PODSUMOWANIE

Wśród kosztów dotyczących leczenia po przeszczepieniu nerki modelowano koszty leczenia immunosupresyjnego, monitorowania chorych oraz leczenia powikłań. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie tych kosztów.

Tabela 31.

Koszty związane z leczeniem po przeszczepieniu nerki uwzględnione w analizie podstawowej w perspektywie płatnika publicznego

Kategoria kosztowa	Koszt leczenia po przeszczepieniu nerki 1 rok	Koszt leczenia po przeszczepieniu nerki 2 rok
Immunoterapia	16 559,85	16 559,85
Monitorowanie	2 409,00	1 314,00
Powikłania	1 016,54	1 016,54
Łączny koszt leczenia po przeszczepieniu nerki	19 985,38	18 890,38

6.4. Koszt opieki paliatywnej

W analizie przejęto, że chorzy przez ostatnie dni życia będą otrzymywać opiekę paliatywną związaną z zaawansowanym stanem ich choroby. Świadczenia z zakresu opieki terminalnej i hospicyjnej wyceniono zgodnie z *Zarządzeniem opieka paliatywna i hospicyjna*, z raportu *Ciałkowska-Rysz 2018* przyjęto średni czas pobytu w hospicjum, który wynosi 13 dni. W analizie jako dzienny koszt opieki paliatywnej uznano średnią z 3 świadczeń: osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych dojelitowo; osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym dla pacjentów żywionych pozajelitowo i jej wartość wynosi 432,23 PLN. Koszt ten jest uwzględniony w modelu jako koszt jednorazowy i jest stosowany do odsetka nowych zgonów w każdym cyklu modelu.

6.5. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Do analizy podstawowej w modelu włączono tylko zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TEAE) z częstością występowania $\geq 1\%$ w badaniu *AURORA 1*. Każdy typ TEAE ma powiązaną częstotliwość na ramię leczenia, koszt, czas trwania i nieużyteczność. Aby uwzględnić różnice w działaniach niepożądanych między terapiami, TEAE zebrano z innych źródeł zidentyfikowanych na podstawie przeglądu systematycznego. Jednakże TEAE w większości nie były zgłaszane, a w większości przypadków zgłaszano jedynie występowanie zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia. Dlatego też, jeśli w wyniku leczenia nie zgłoszono poważnych TEAE lub TEAE stopnia III/IV, co do których zakłada się, że mają podobne nasilenie, należało przyjąć założenia. Model zawiera obecnie trzy takie założenia, które można przełączać:

- Opcja 1: Wszystkie terapie nieuwzględnione w badaniu *AURORA* mają taką samą częstość występowania działań niepożądanych jak MMF.
- Opcja 2: Jeśli było to możliwe, dla wszystkich terapii uwzględniono częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a jeśli nie były dostępne przyjęto wartości występowania jak w przypadku ramienia MMF.
- Opcja 3: Założono, że wszystkie terapie stosujące w skojarzeniu MMF mają taką samą częstość występowania działań niepożądanych jak MMF (z badania *AURORA*). Dla pozostałych terapii przyjęto brak występowania działań niepożądanych.

W analizie podstawowej przyjmuje się wariant trzeci, ponieważ jest on najbardziej konserwatywny. Duża liczba terapii nie wiąże się z żadnymi kosztami ani obniżkami jakości życia, podczas gdy wszystkie inne schematy obejmują MMF i dlatego zakłada się, że mają one podobne działania niepożądane jak ramię badania MMF.

Tabela poniżej przedstawia prawdopodobieństwo występowania zdarzeń niepożądanych.

Tabela 32.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem przyjęte w analizie podstawowej

Zdarzenie niepożądane	VCS+MMF	MMF	L - CYC	H -CYC	TAC + MMF
Zapalenie płuc	0,04	0,04	0,00	0,00	0,04
Nieżyt żołądka i jelit	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Zakażenie dróg moczowych	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01
Nadciśnienie tętnicze/kryzys nadciśnieniowy	0,02	0,02	0,00	0,00	0,02
Niedokrwistość	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Neutropenia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Infekcje i infestacje	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Wirus półpaśca/Varicella zoster	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Nudności i wymioty	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zakażenia górnych dróg oddechowych	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Padaczka	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Posocznica / Sepsa	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Zapalenie oskrzeli	0,00	0,02	0,00	0,00	0,02

Koszty ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, które są zawarte w modelu, oszacowano na podstawie wycen najbardziej zbliżonych grup JGP i są one przedstawione w tabeli poniżej. Koszty te stosuje się jednorazowo do odsetka chorych, u których wystąpiło każde zdarzenie niepożądane w każdym cyklu, o ile pozostają w trakcie leczenia.

Tabela 33.
Koszty zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Koszty (PLN)
Zapalenie płuc	1 602,00
Nieżyt żołądka i jelit	1 830,00
Zakażenie dróg moczowych	689,00
Nadciśnienie tętnicze/kryzys nadciśnieniowy	2 867,00
Anemia	3 610,23
Neutropenia	4 327,47
Infekcje i infestacje	3 016,82
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 476,00
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3 898,00
Wirus półpaśca/Varicella zoster	1 504,00
Nudności i wymioty	1 830,00
Zakażenia górnych dróg oddechowych	1 506,00
Padaczka	3 476,00
Posocznica / Sepsa	8 266,00
Zapalenie oskrzeli	2 355,73

6.5.1. Zapalenie płuc

Koszt leczenia zapalenia płuc oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP D48 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. koszt tego świadczenia wynosi 1 602,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zapalenia płuc zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 1 602,00 PLN.

6.5.2. Nieżyt żołądka i jelit

Koszt leczenia nieżyty żołądka i jelit oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. koszt tego świadczenia wynosi 1 830,00 PLN. Tym samym koszt leczenia nieżyty żołądka i jelit zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 1 830,00 PLN.

6.5.3. Nadciśnienie tętnicze

Koszt leczenia nadciśnienia tętniczego oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP E88 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. koszt tego świadczenia wynosi 2 867,00 PLN. Tym samym koszt leczenia nadciśnienia tętniczego zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 2 867,00 PLN.

6.5.4. Anemia

Koszt leczenia anemii oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S05, S06 oraz S07 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grupy S05, S06 i S07 ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34
Koszt leczenia anemii (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S05	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	8 225,00	9 862,00	3 610,23
S06	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	16 094,00	2 988,00	
S07	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	12 967,00	417,00	

6.5.5. Neuropenia

Koszt leczenia neutropenii oszacowano w oparciu o informacje zawarte w publikacji *Potemski 2013* w której określono, iż u chorych cierpiących na neutropenię wskazane jest leczenie z zastosowaniem czynników wzrostu granulocytów GSF (ang. *granulocyte stimulating factor*) oraz czynników wzrostu granulocytów i makrofagów. Na podstawie *ChPL Accofil®* oraz *ChPL Neulasta®* wyznaczono wielkość dawkowania oraz liczbę podań filgrastymu. Z kolei liczbę podań pegfilgrastymu oszacowano na podstawie średniego czasu leczenia chorych. Koszty poszczególnych substancji przyjęto na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Szczegóły kosztowe przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 35
Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę (PLN)

Substancja	Dawkowanie	Liczba podań	Koszt leczenia (PLN) - pers. NFZ	Koszt leczenia (PLN) - pers. wspólna	Średni koszt leczenia (PLN) - pers. NFZ	Średni koszt leczenia (PLN) - pers. wspólna
Filgrastym	0,5 mln j./kg m.c./dobę	14	496,23	511,79	4 369,39	4 377,18
Pegfilgrastym	6 mg	6	8 242,56	8 242,56		

Tabela 36
Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN)

Rodzaj kosztu	Całkowity koszt (PLN) – pers. NFZ	Całkowity koszt (PLN) – pers. wspólna
Koszt czynników wzrostu GSF	4 369,39	4 377,18

6.5.6. Infestacje i infekcje

Koszt leczenia infestacji i infekcji oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S60, P05, P06 oraz P30 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grup ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37

Koszt leczenia infekcji i infekcji (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
S60	Choroby zakaźne nie wirusowe	2 362,00	12 231	3 016,82
P05	Duże infekcje (w tym choroby immunologiczne)	5 503,00	6 444	
P06	Małe infekcje (w tym choroby immunologiczne)	2 433,00	33 846	
P30	Infekcje wirusowe określone	4 011,00	11 817	

6.5.7. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Koszt leczenia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP P04 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. koszt tego świadczenia wynosi 3 476,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zaburzeń układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 3 476,00 PLN.

6.5.8. Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Koszt leczenia zaburzeń krwi i układu limfatycznego oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP E77 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, którego koszt wynosi 3 898,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zaburzenia krwi i układu limfatycznego zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 3 898,00 PLN.

6.5.9. Wirus półpaśca

Koszt leczenia wirusa półpaśca oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S57 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, którego koszt wynosi 1 504,00 PLN. Tym samym koszt leczenia wirusa półpaśca zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 1 504,00 PLN.

6.5.10. Nudności i wymioty

Koszt leczenia zaburzeń nudności i wymiotów oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP F46 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, którego koszt wynosi 1830,00 PLN. Tym samym koszt leczenia nudności i wymiotów zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 1 830,00 PLN.

6.5.11. Zakażenie górnych dróg oddechowych

Koszt leczenia zakażenia górnych dróg oddechowych oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP P03 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, którego koszt wynosi 1 506,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zakażenia górnych dróg oddechowych zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 1 506,00 PLN.

6.5.12. Padaczka

Koszt leczenia padaczki oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP P23 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, którego koszt wynosi 3 476,00 PLN. Tym samym koszt leczenia padaczki zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 3 476,00 PLN.

6.5.1. Sepsa

Koszt leczenia sepsy oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP S56 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, którego koszt wynosi 8 266,00 PLN. Tym samym koszt leczenia sepsy zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 8 266,00 PLN.

6.5.1. Zapalenie oskrzeli

Koszt leczenia zapalenia oskrzeli oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP D37E oraz D37F zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*. Jako ostateczny koszt przyjęto średnią z wyceny grup ważoną liczbą hospitalizacji wykonanych w 2020 roku w ramach danej grupy JGP, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38
Koszt leczenia zapalenia oskrzeli (PLN)

Grupa JGP	Nazwa grupy	Koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna	Liczba hospitalizacji – 2020 rok	Średni ważony koszt (PLN) – pers. NFZ/wspólna
D37E	Inne choroby układu oddechowego >65r.ż	2 697,00	4 218	2 355,73
D37F	Inne choroby układu oddechowego <65r.ż	2 126,00	6 266	

6.5.1. Zakażenie dróg moczowych

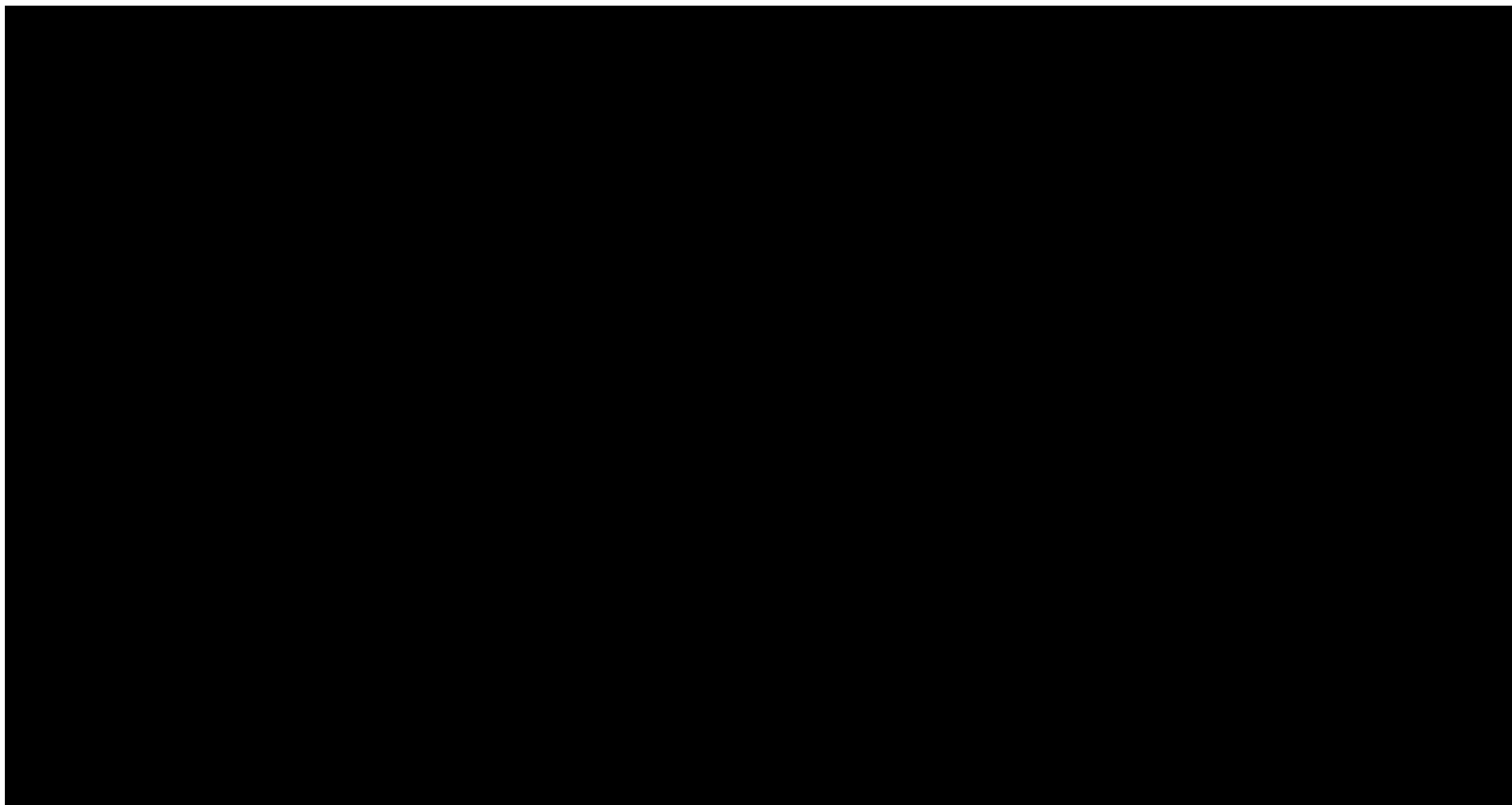
Koszt leczenia zakażenia dróg moczowych oszacowano na podstawie wyceny grupy JGP L104 zgodnie z *Zarządzeniem leczenie szpitalne (c)*, którego koszt wynosi 689,00 PLN. Tym samym koszt leczenia zakażenia dróg moczowych zarówno w perspektywie płatnika publicznego jak i wspólnej wynosi 689,00 PLN.

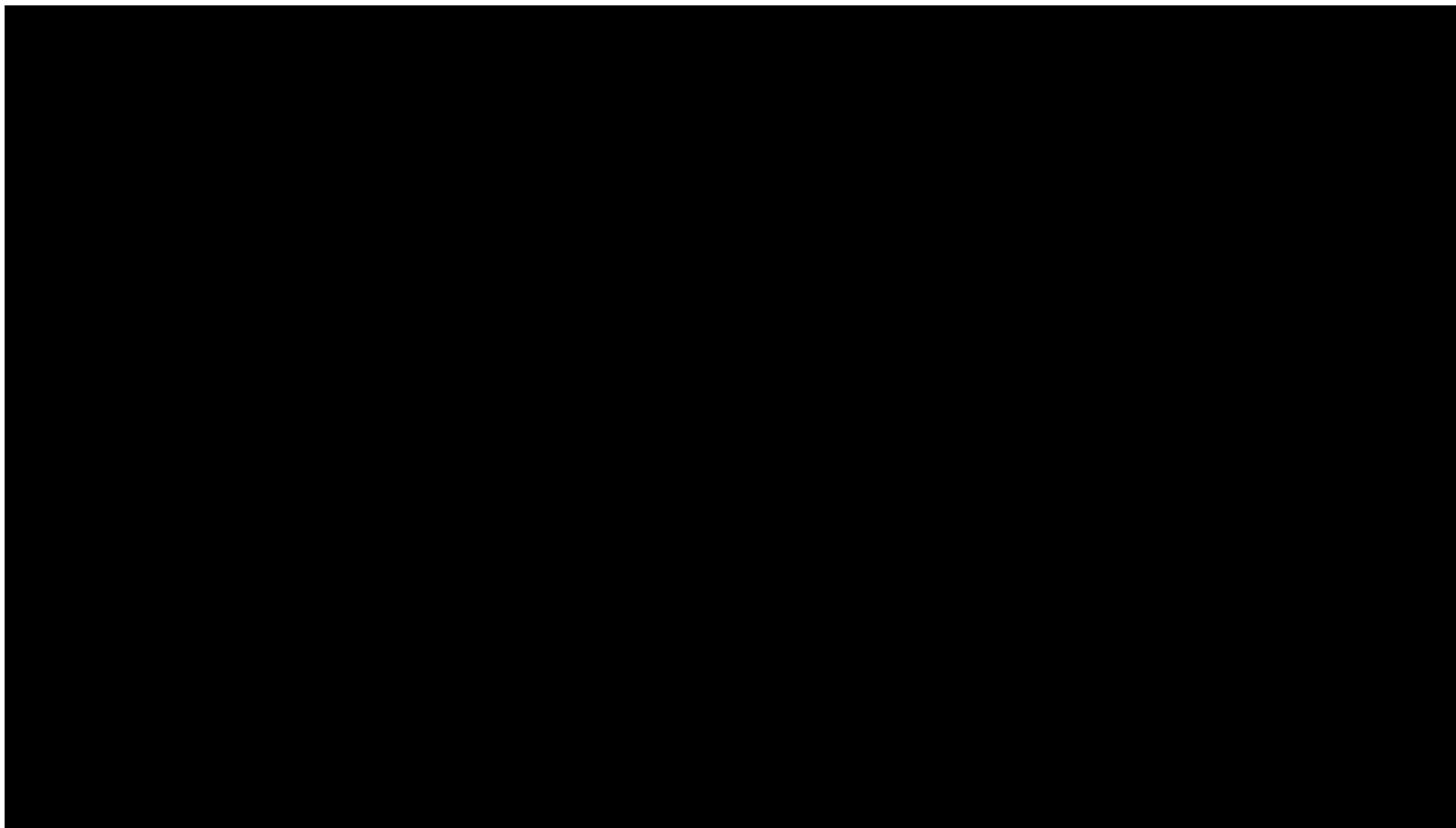
7. Założenia i dane wejściowe

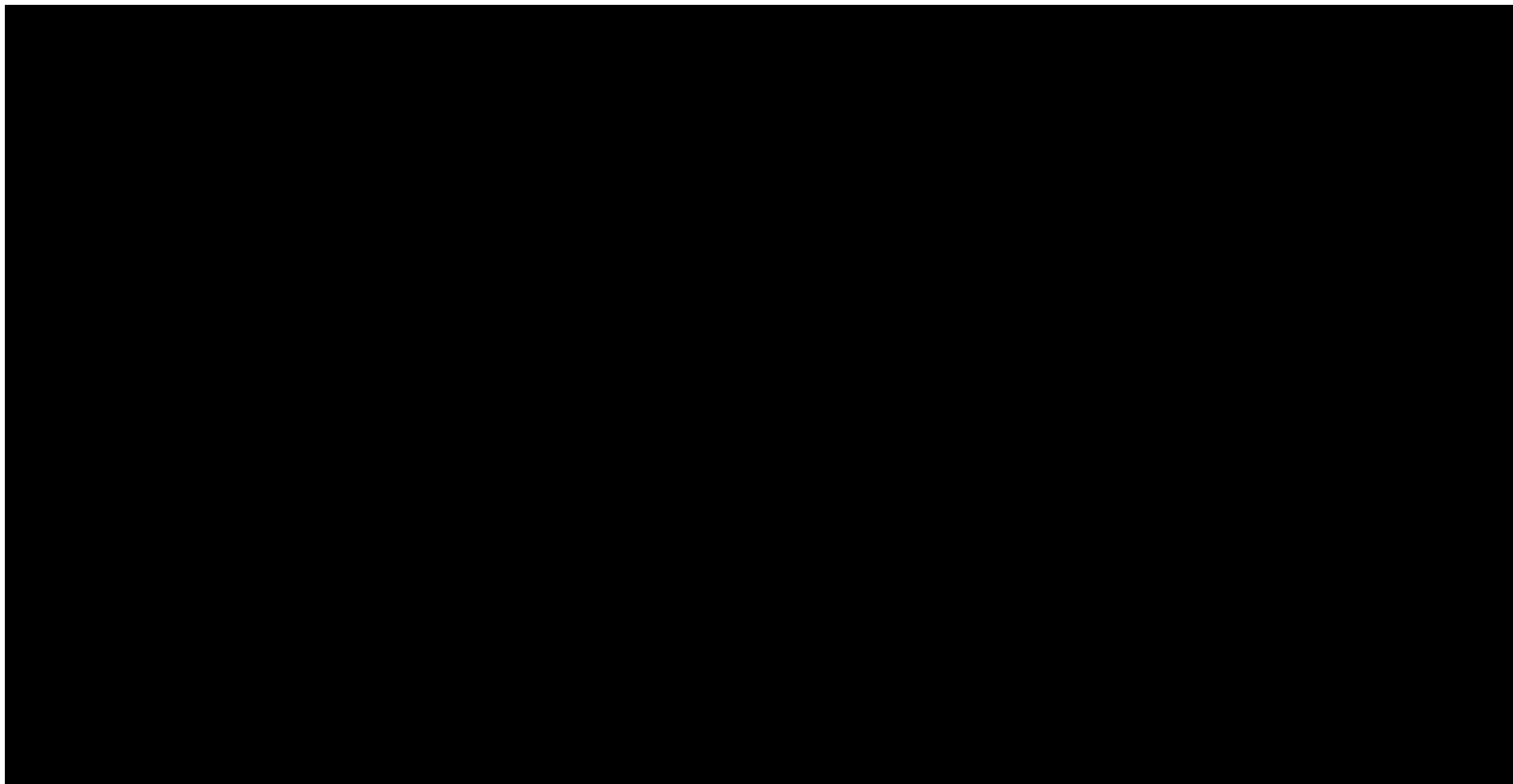
W modelu wykorzystano najlepsze dostępne dane. Dla kluczowych parametrów przeprowadzono analizę wrażliwości. Dane wejściowe do modelu oraz przyjęte założenia zebrano w poniższej tabeli.

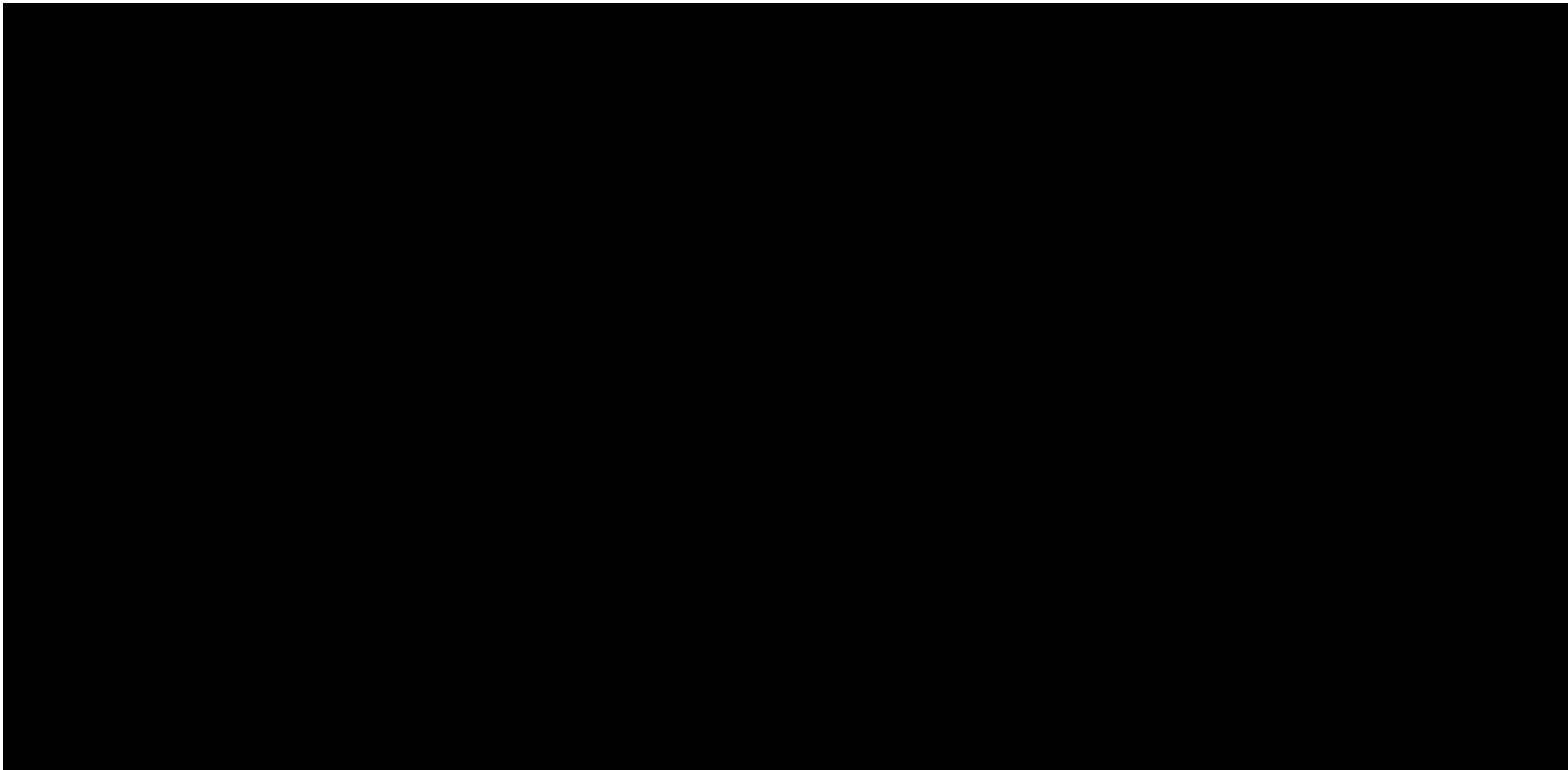
Tabela 39.

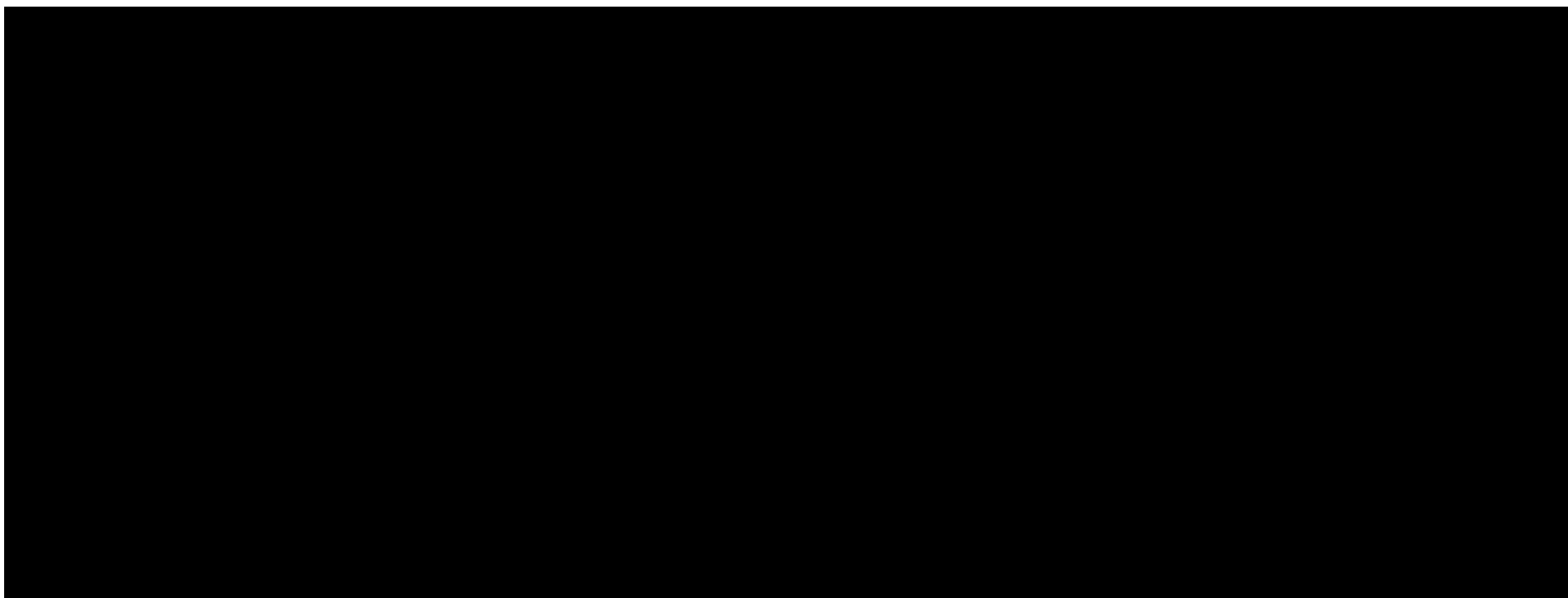
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia











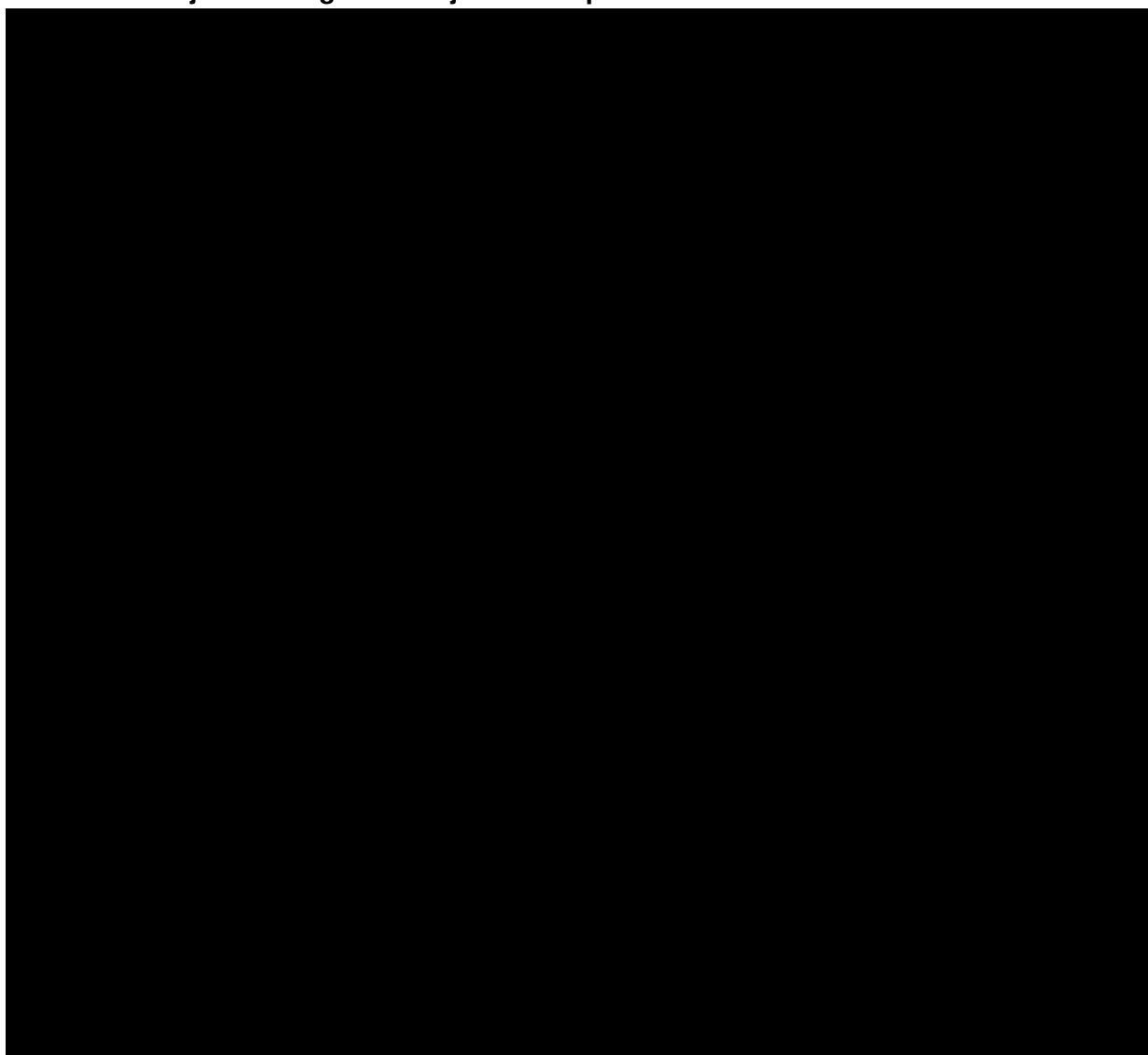
8. Wyniki analizy

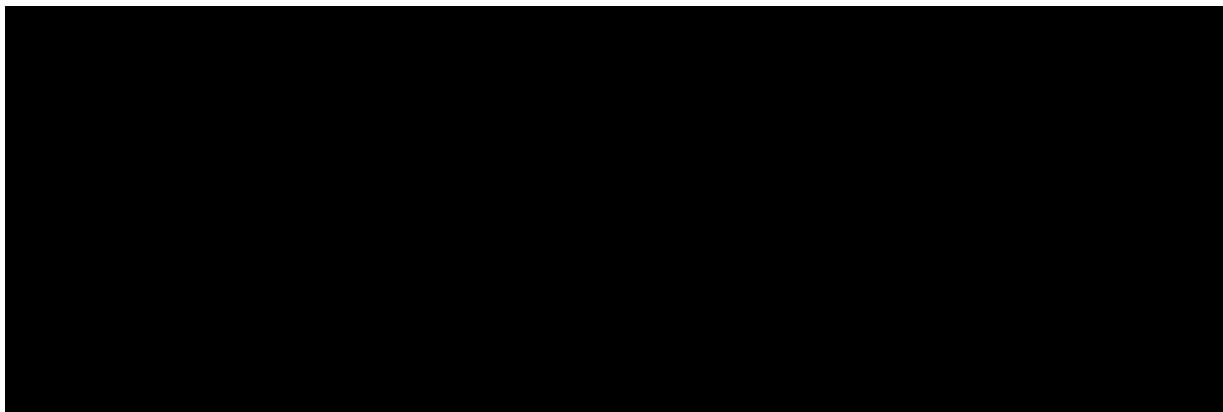
8.1. Analiza kosztów-użyteczności

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 40.

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

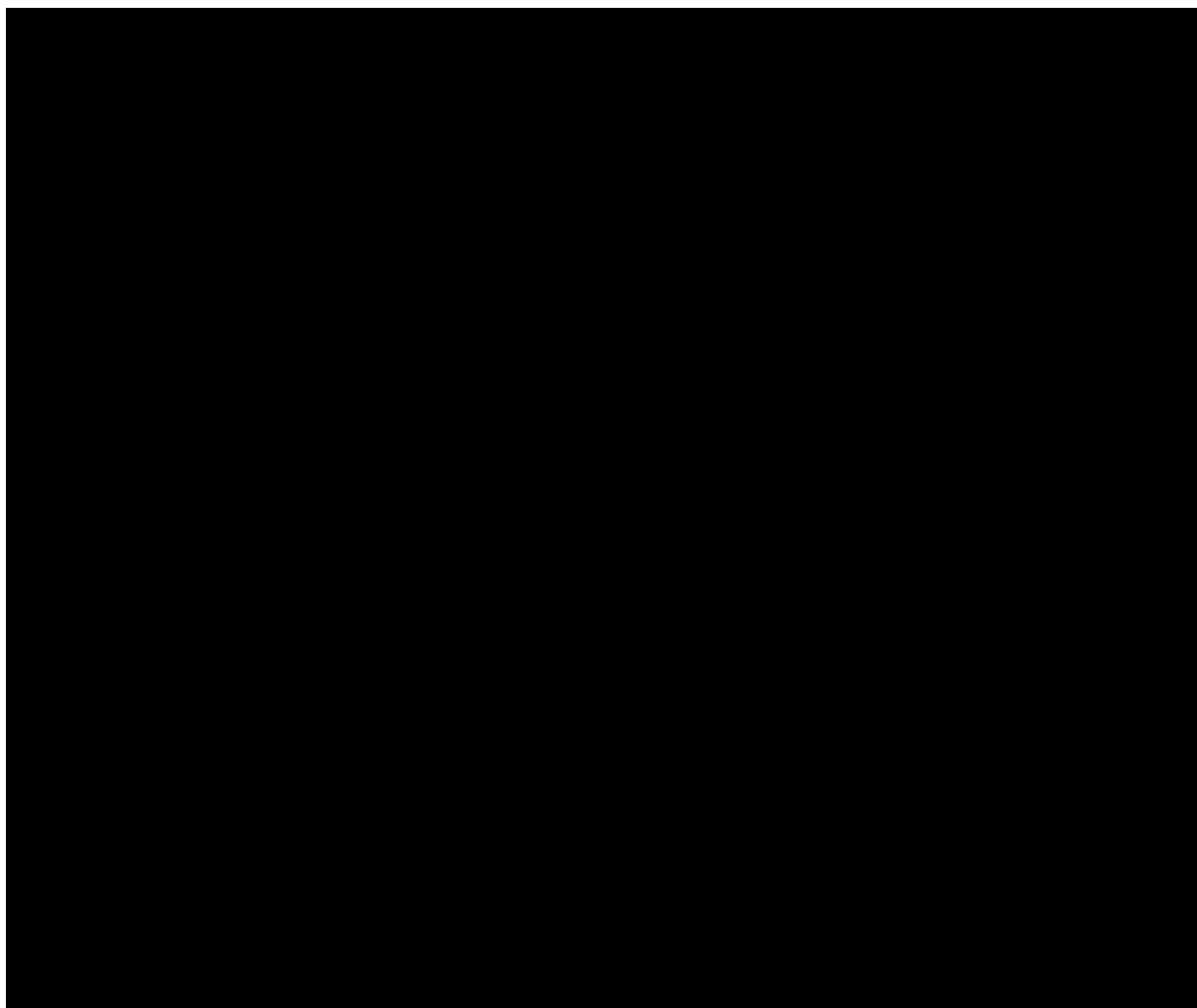


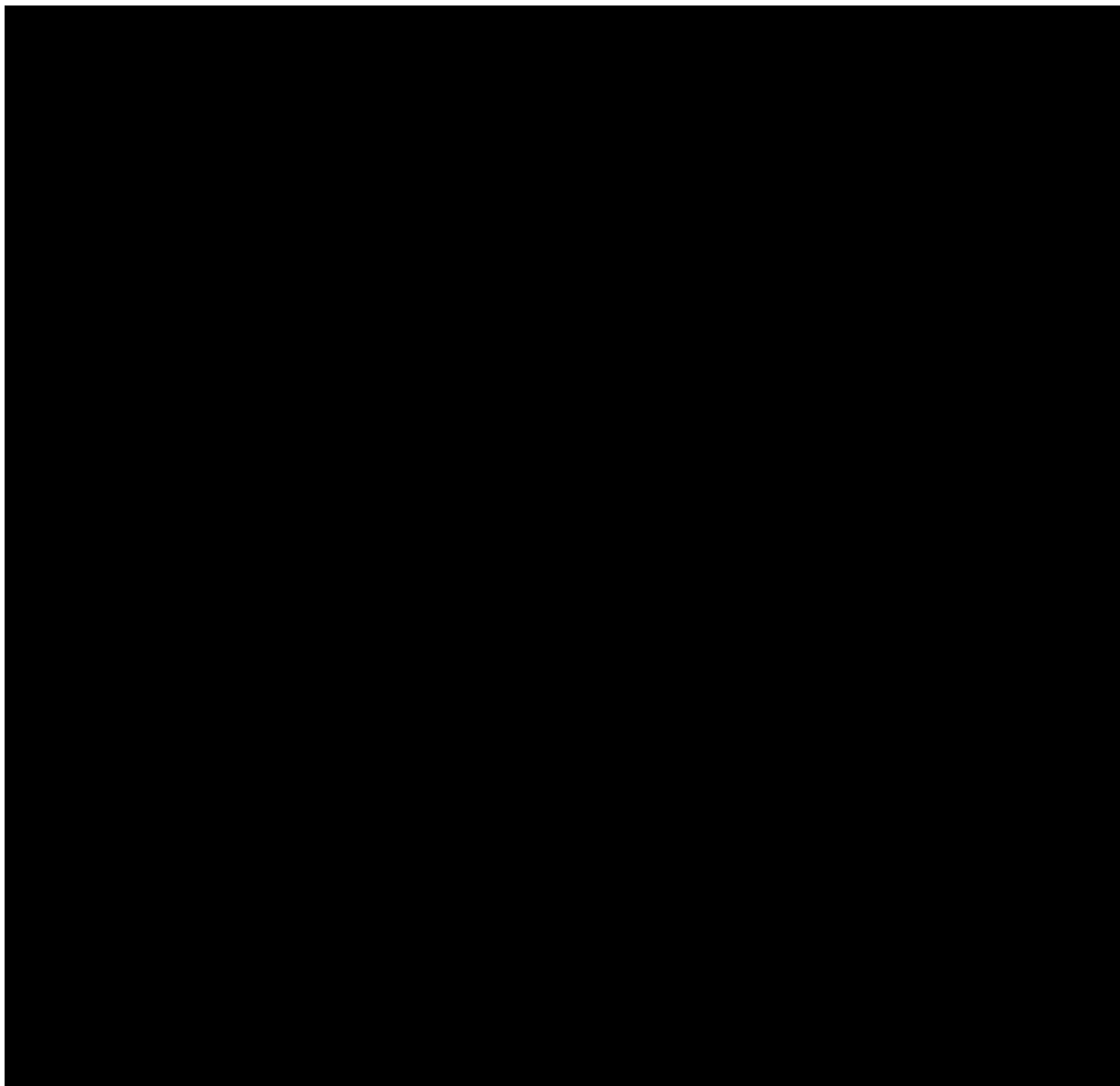


Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowe leku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41.

Inkrementalne wartości QALY, kosztów, inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowe leku





8.2. 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, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta³. Parametry te określono w rozdziale 7.

³ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 7.

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

Tabela 42.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z MMF

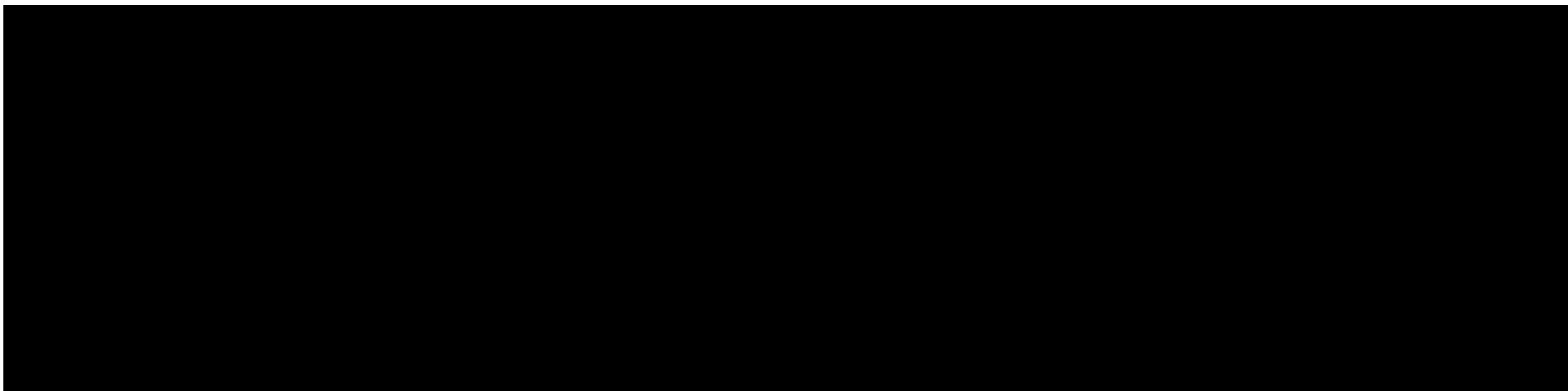


Tabela 43.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z L-CYC

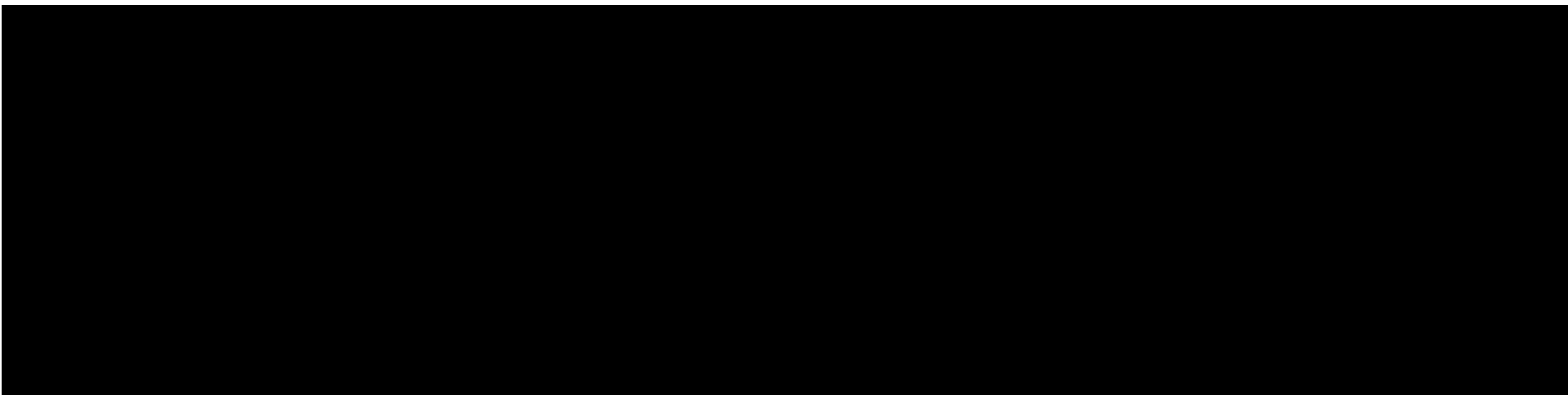


Tabela 44.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z H-CYC

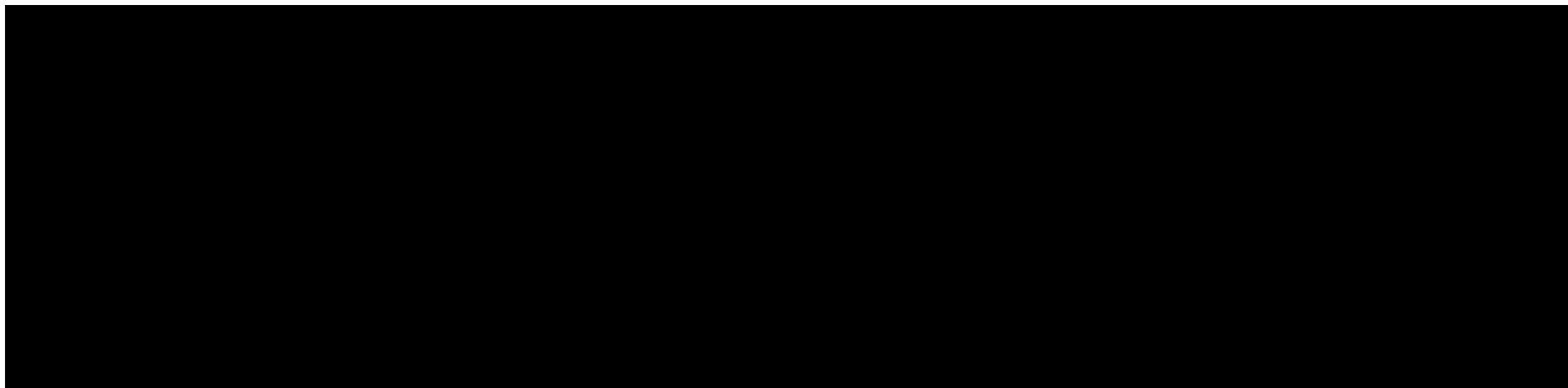
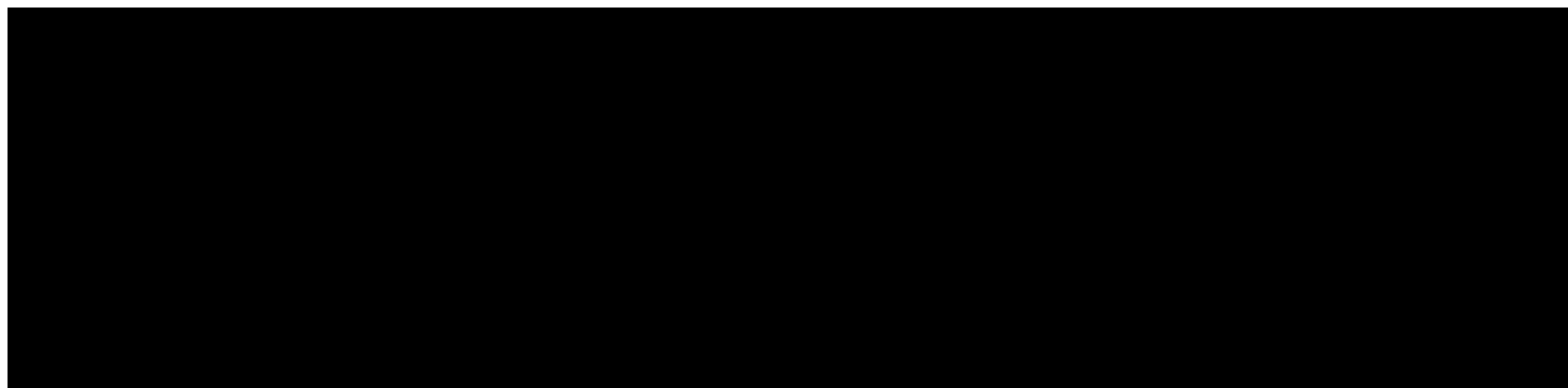


Tabela 45.
Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z TAC+MMF



9. Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

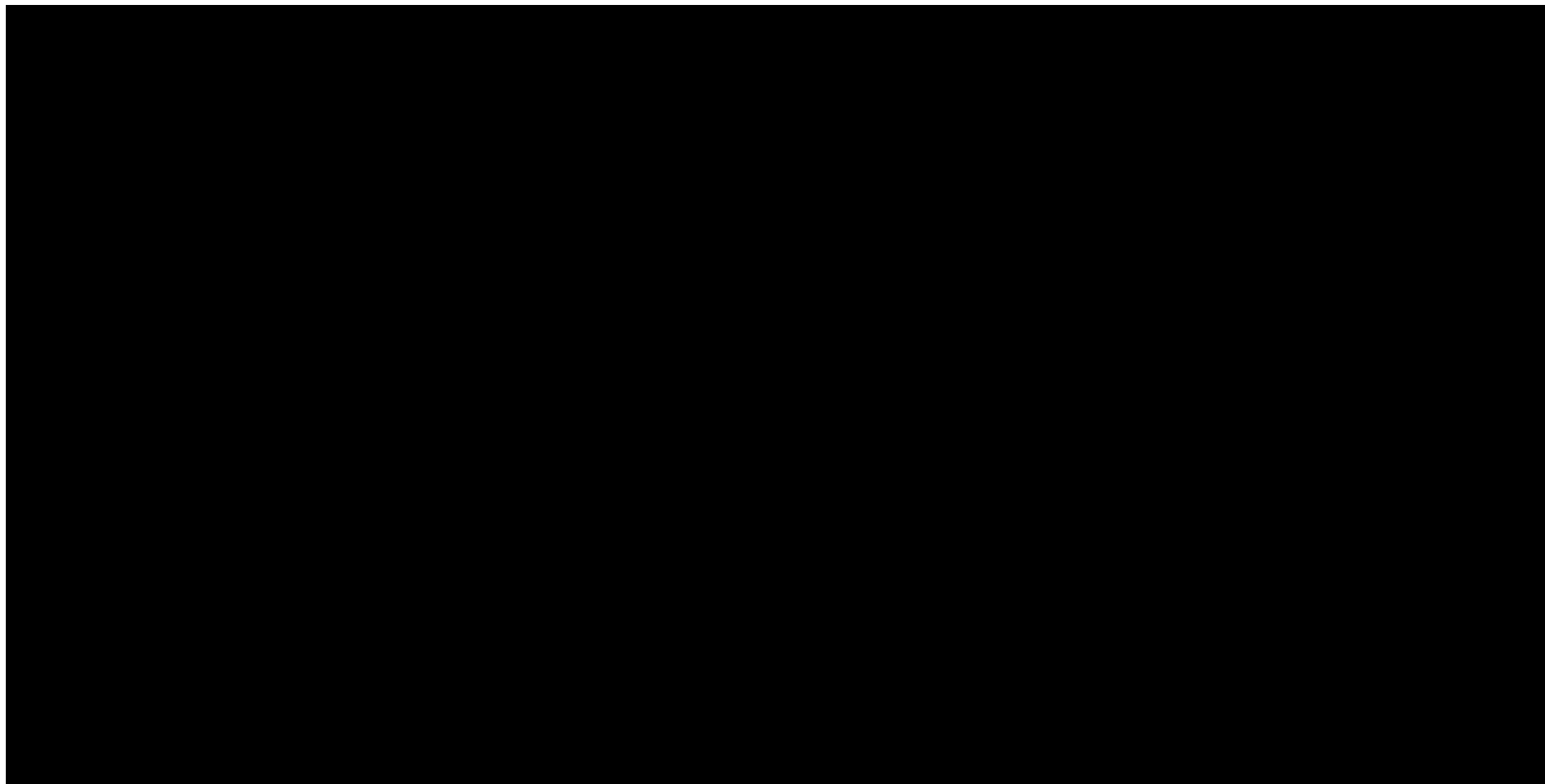
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 7

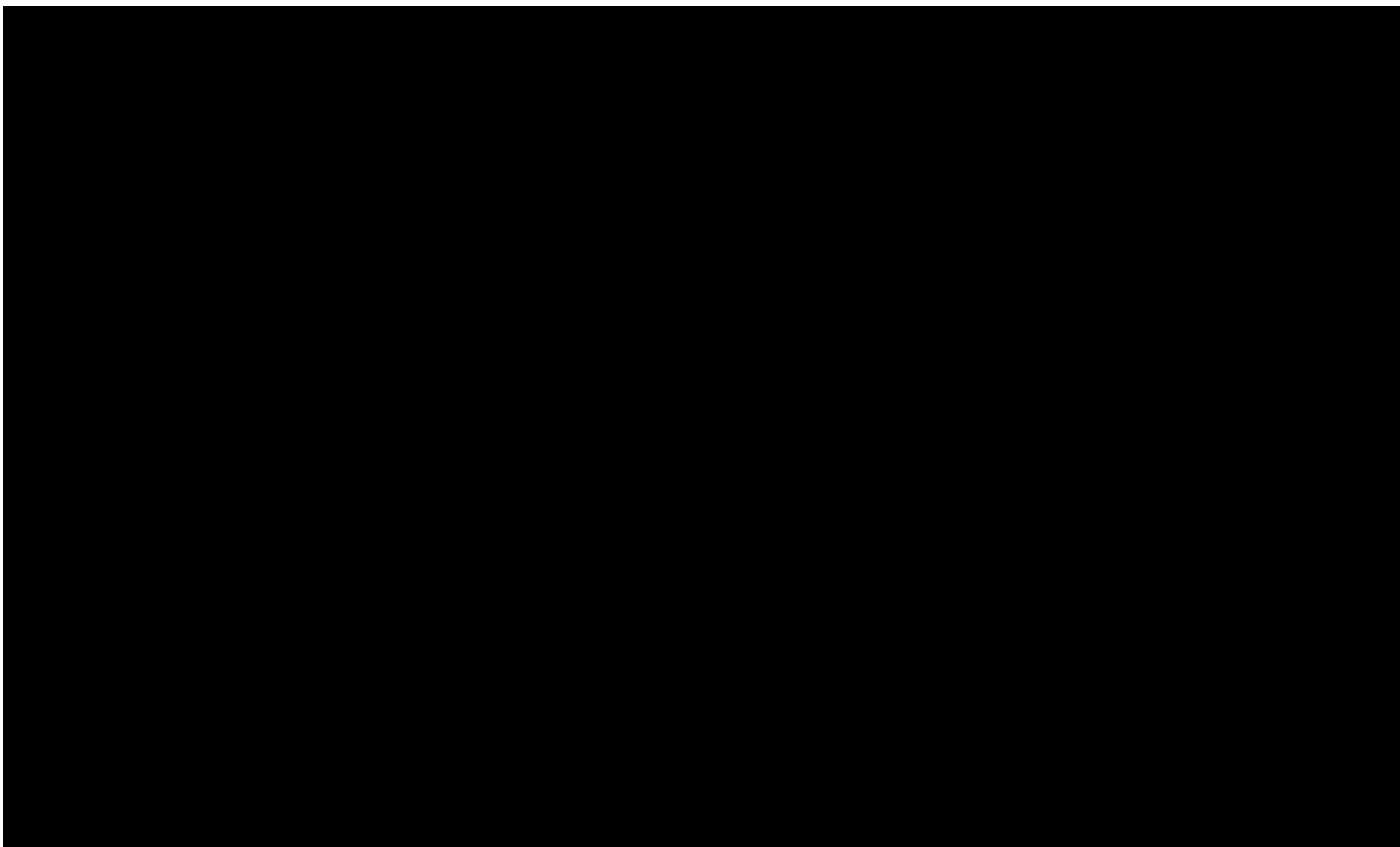
9.1. Analiza wartości skrajnych

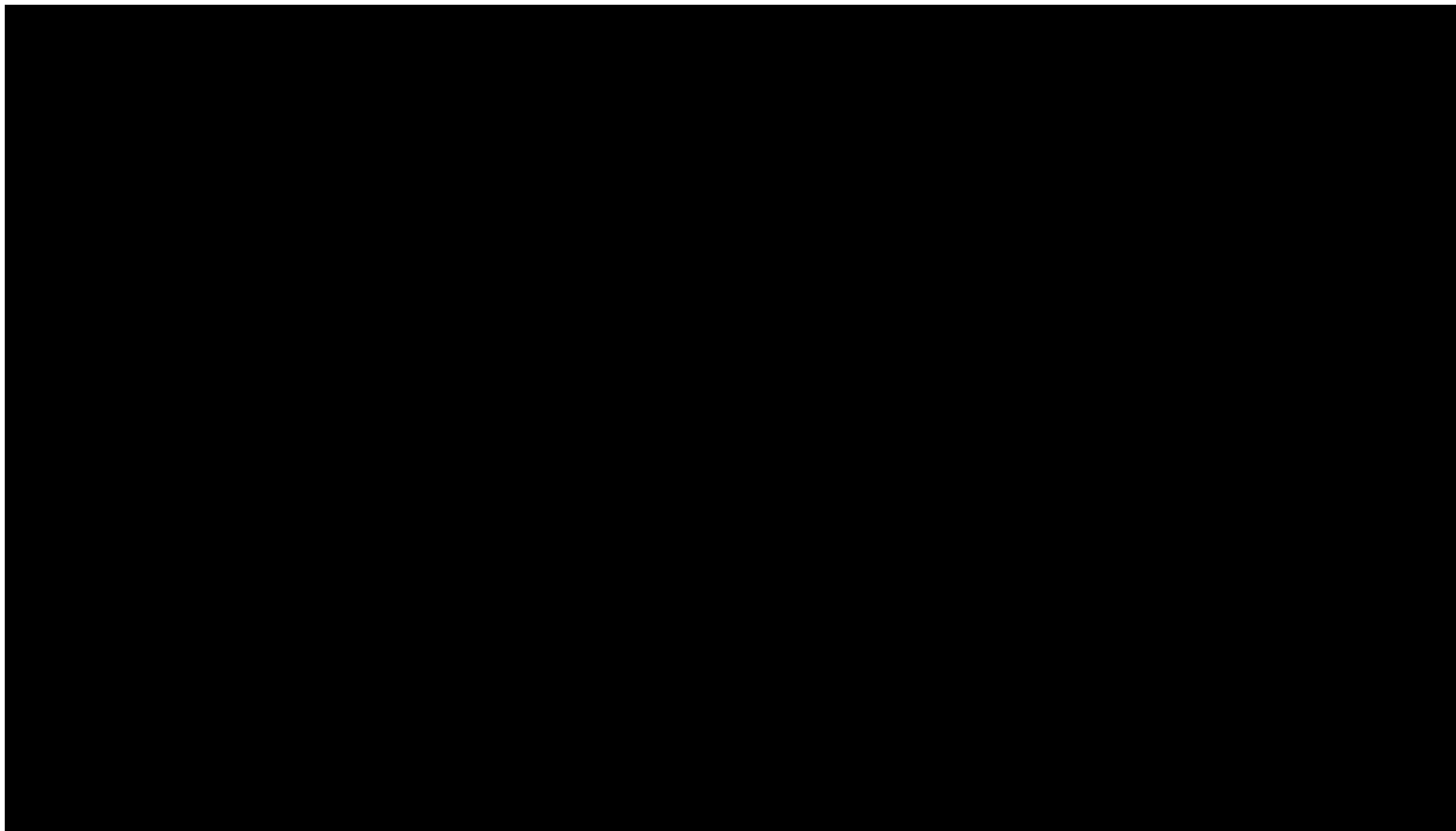
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji zebrano w poniższych tabelach.

Tabela 46.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie płatnika publicznego







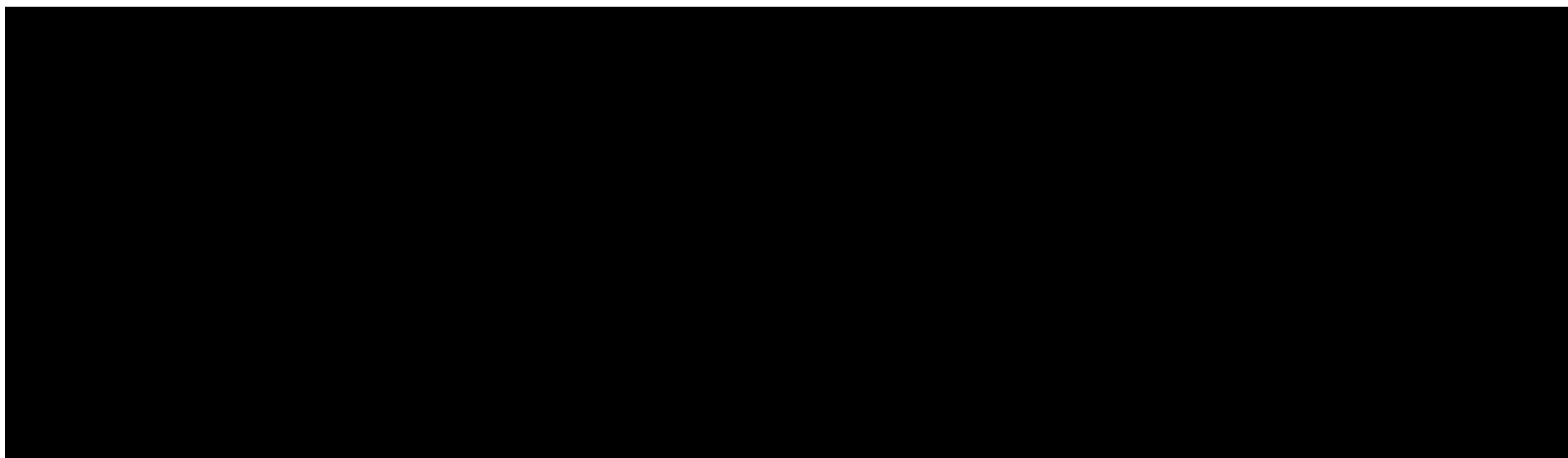
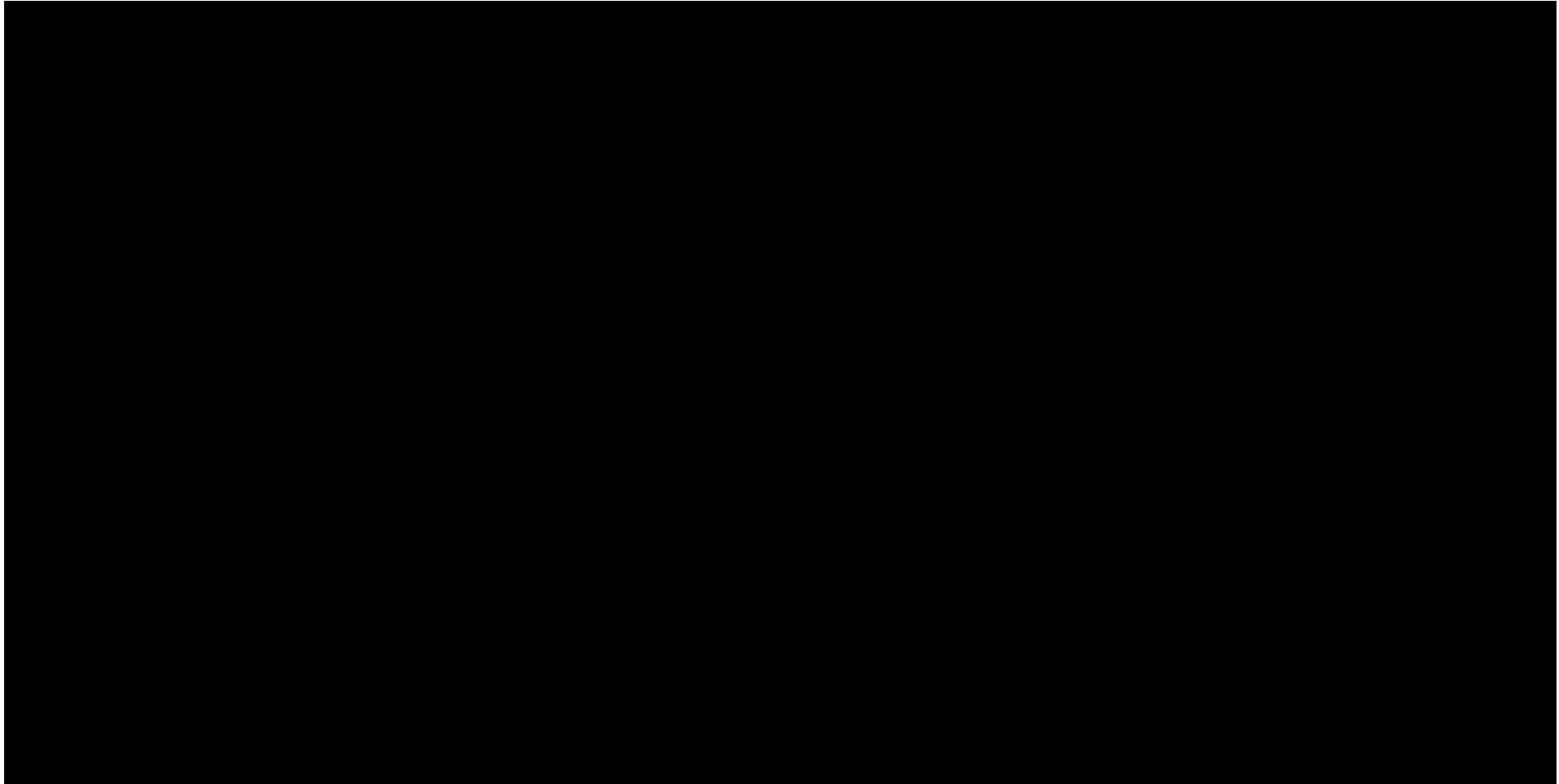
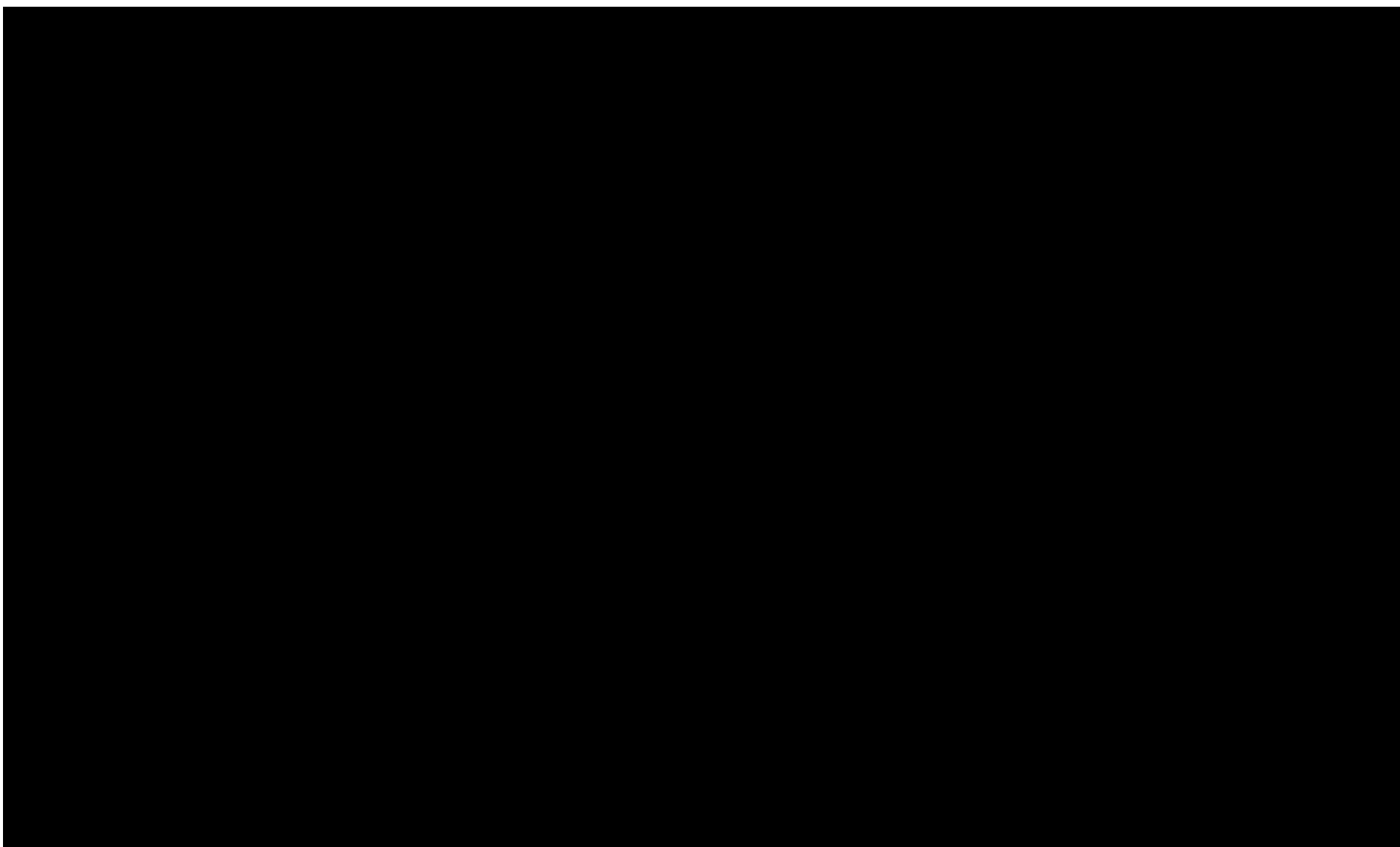
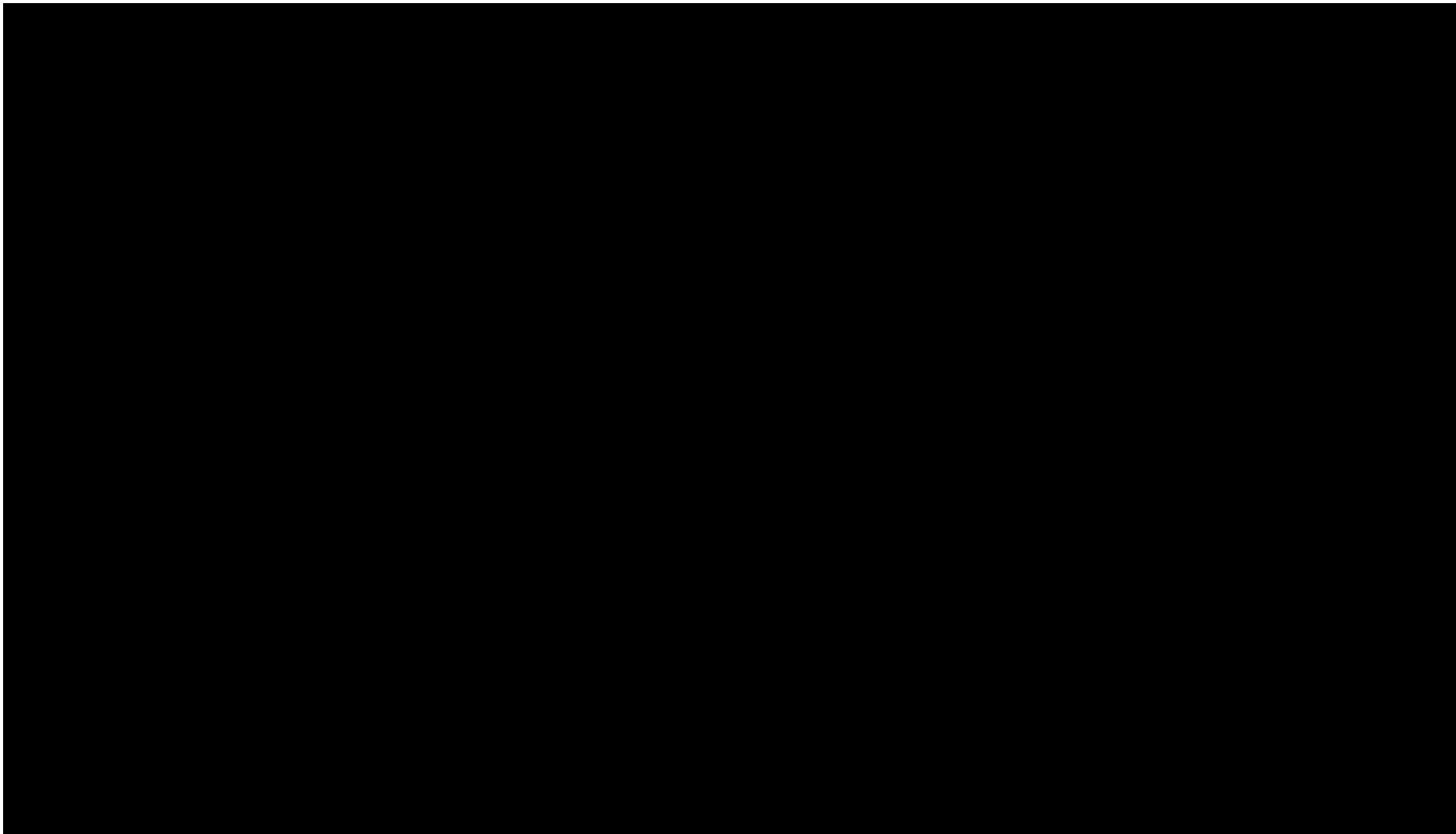


Tabela 47.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs L-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego







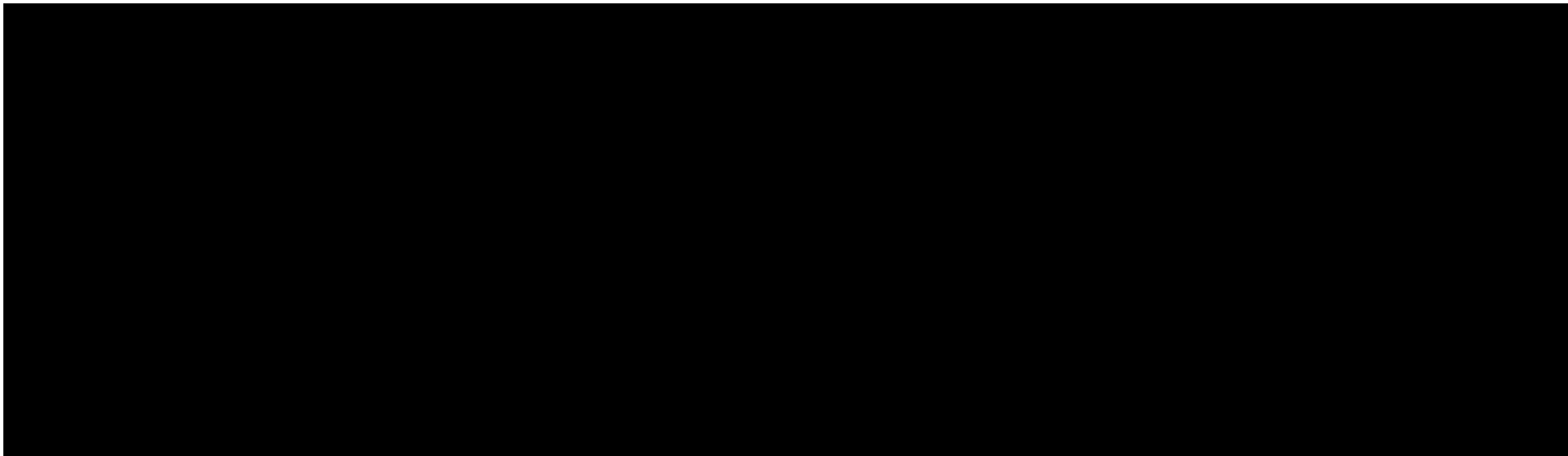
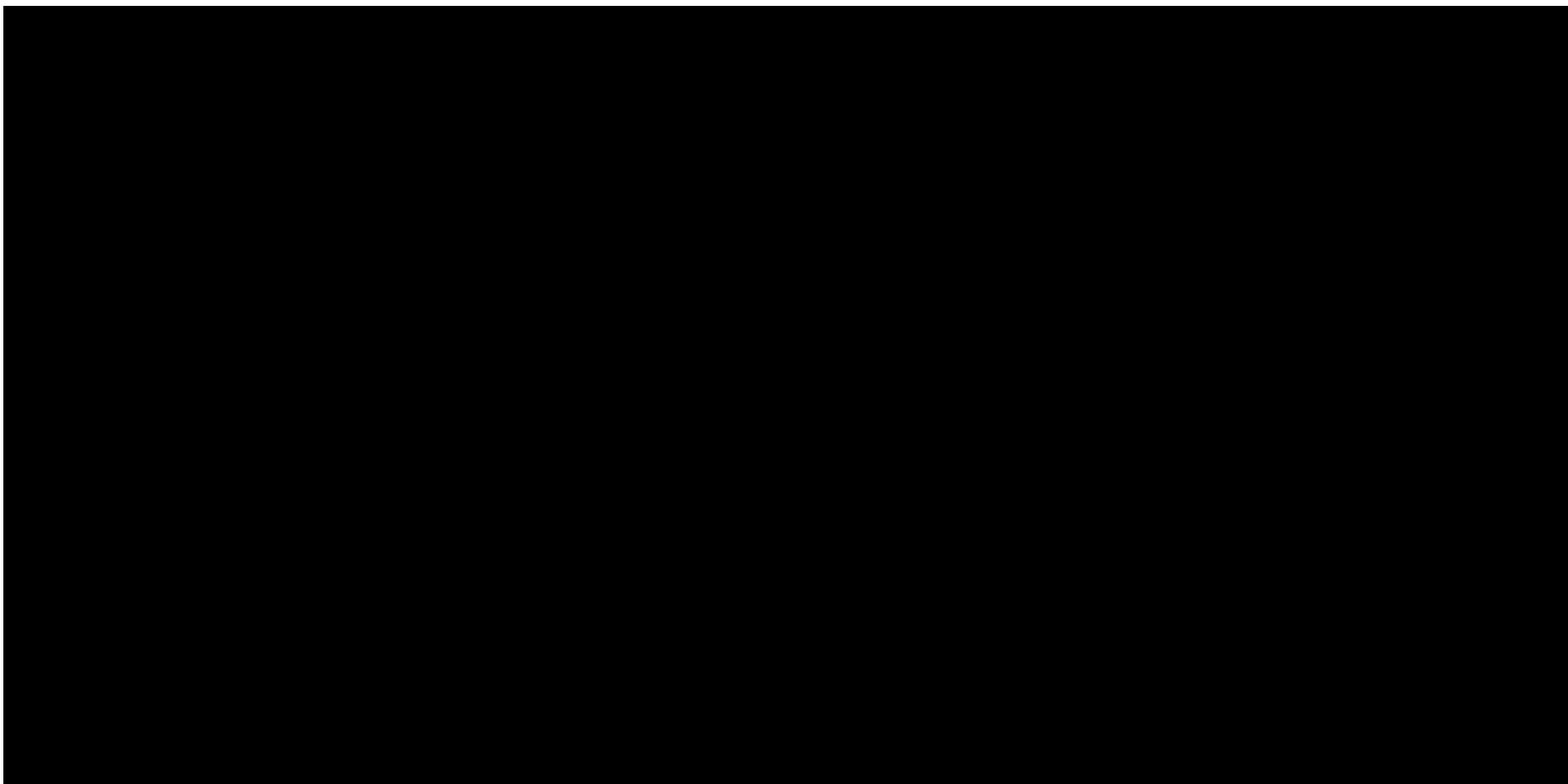
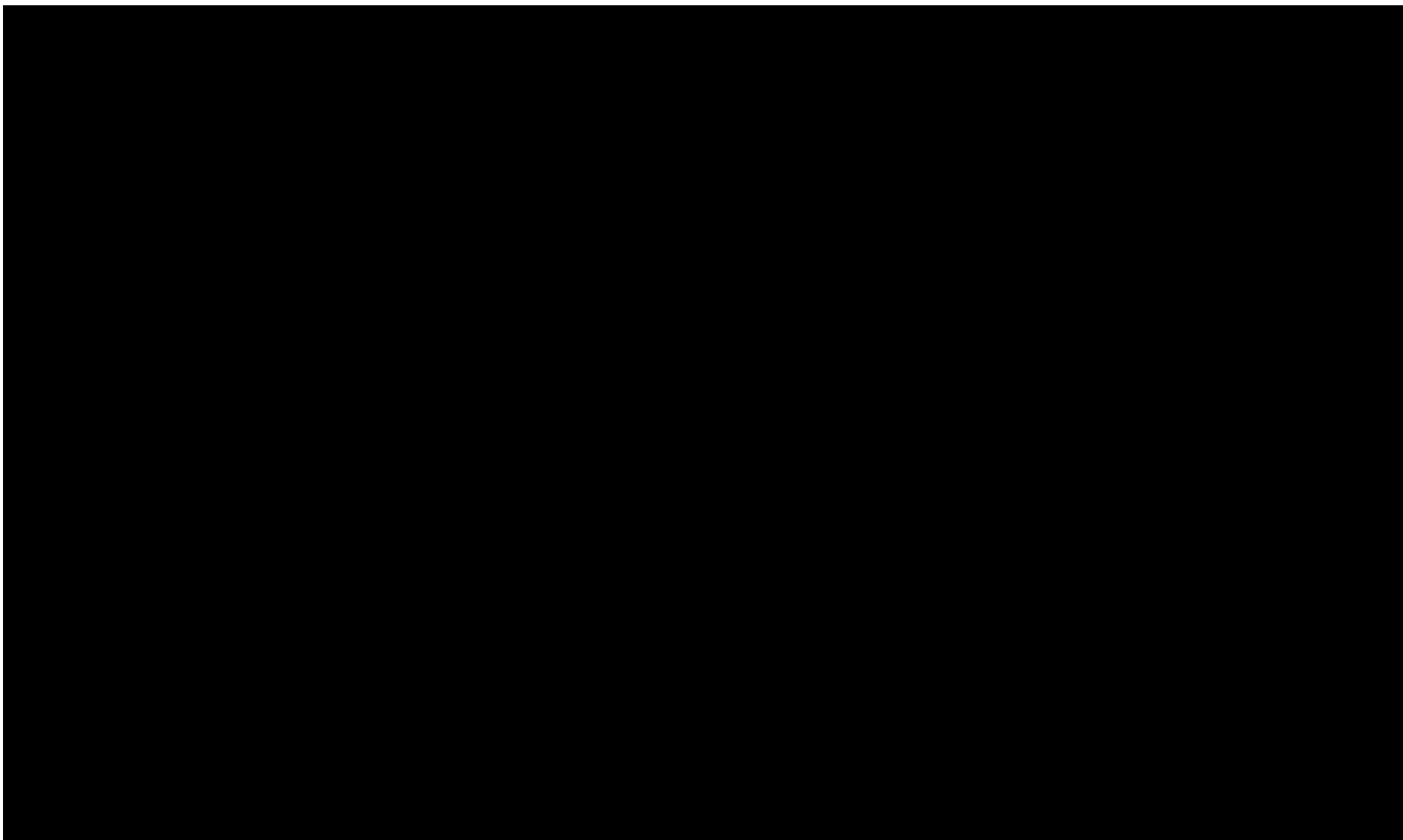
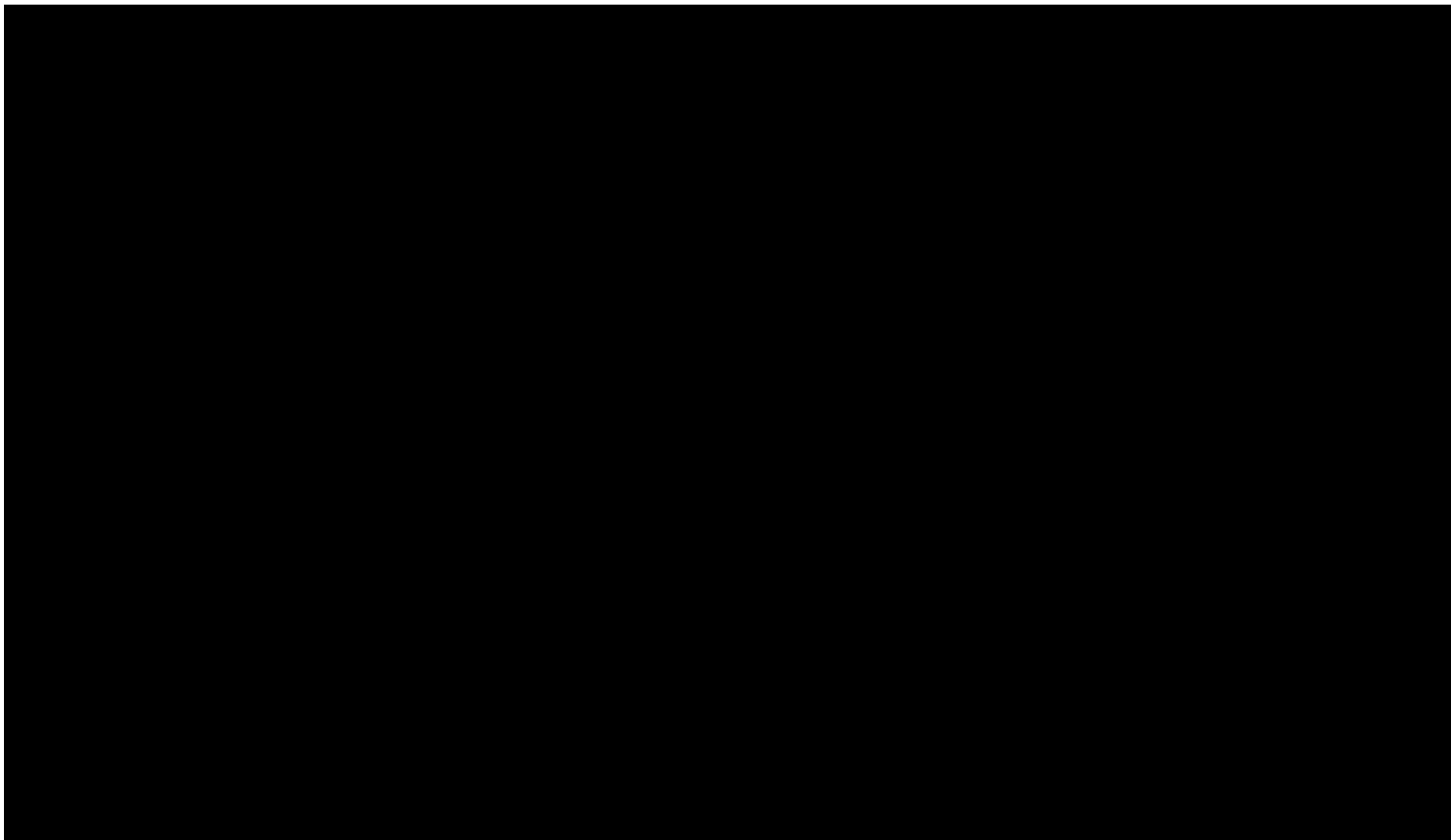


Tabela 48.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs H-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego







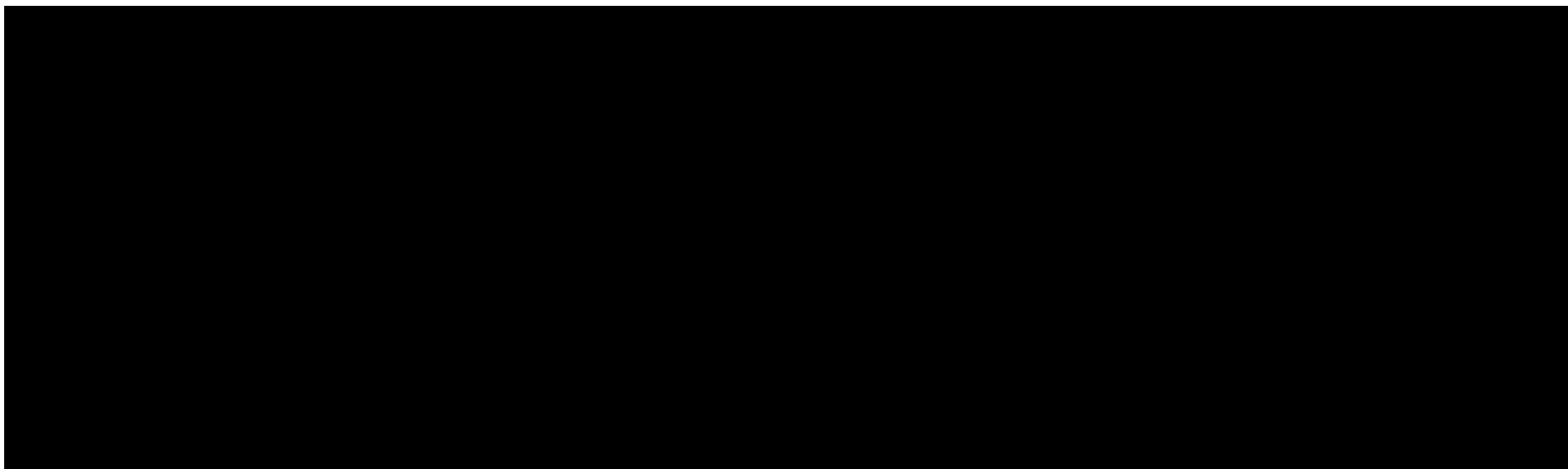
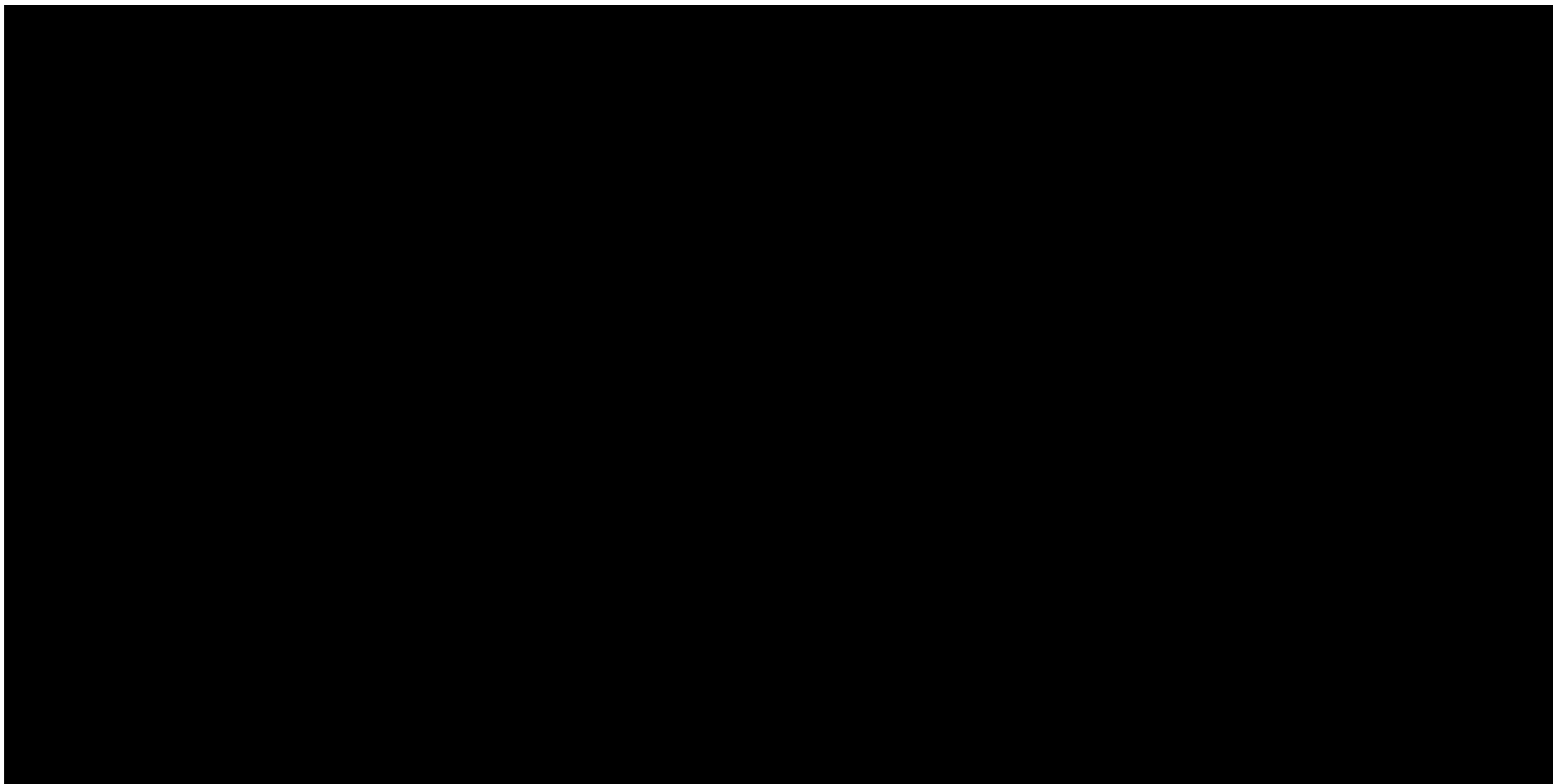
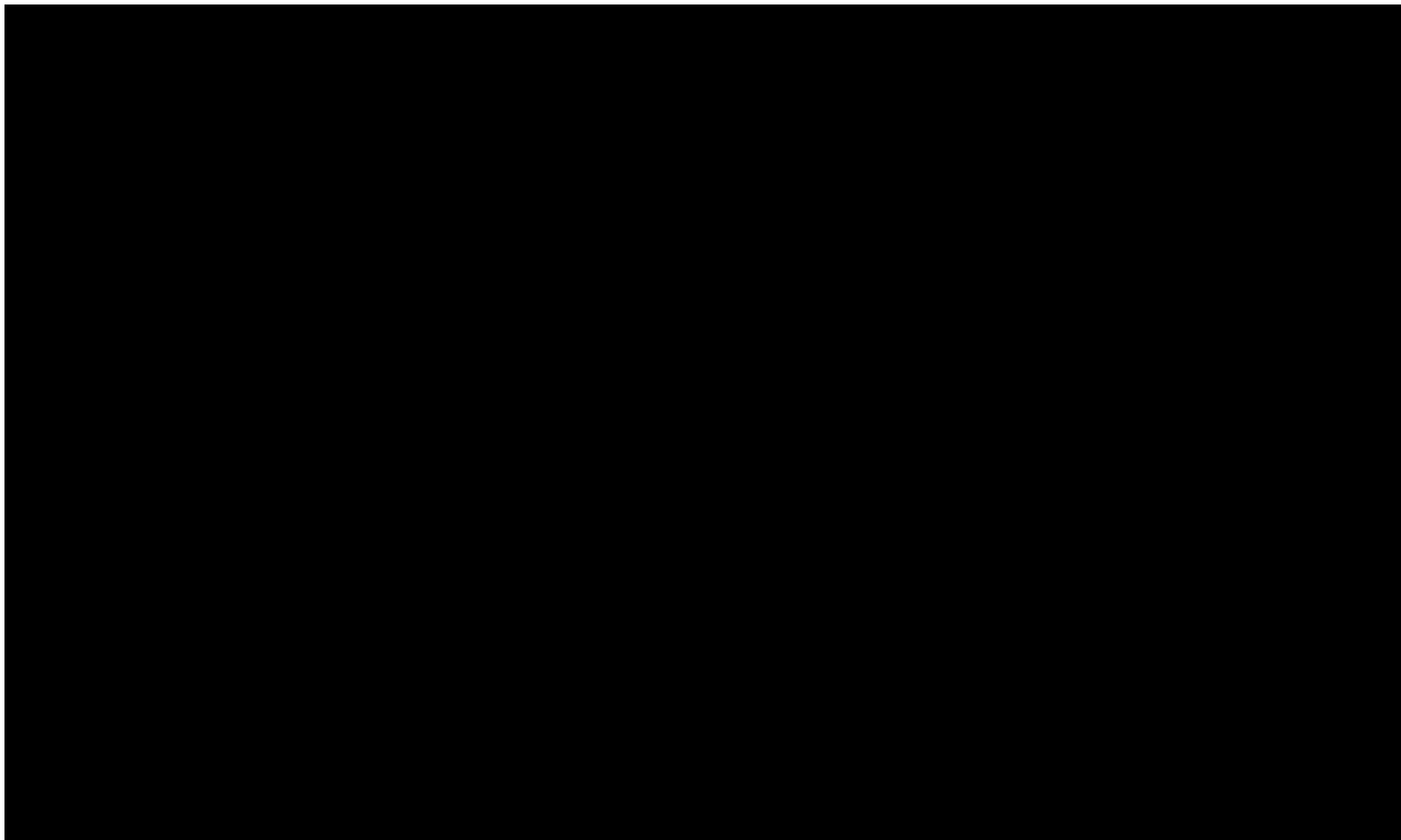
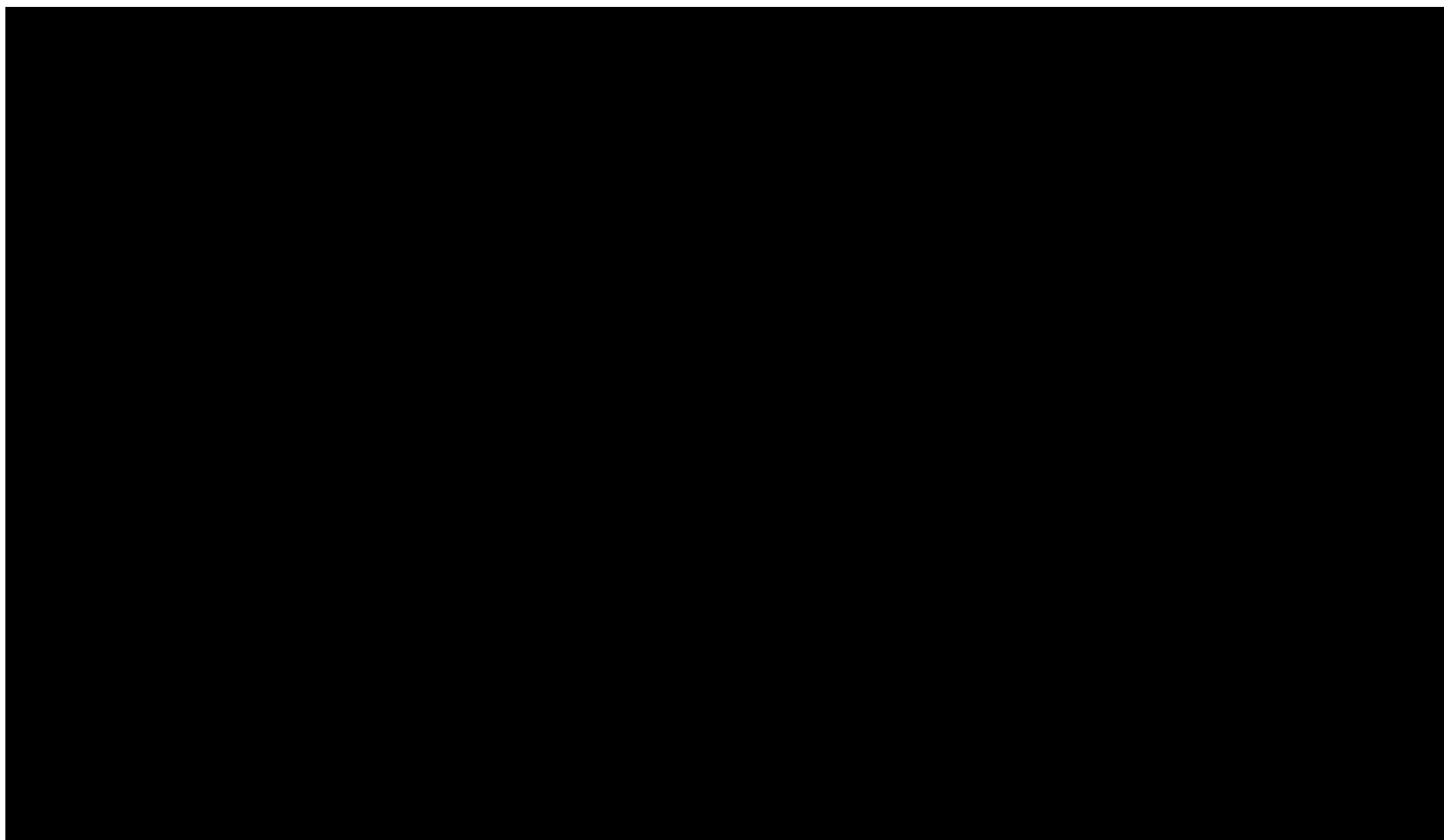


Tabela 49.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs TAC+MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego







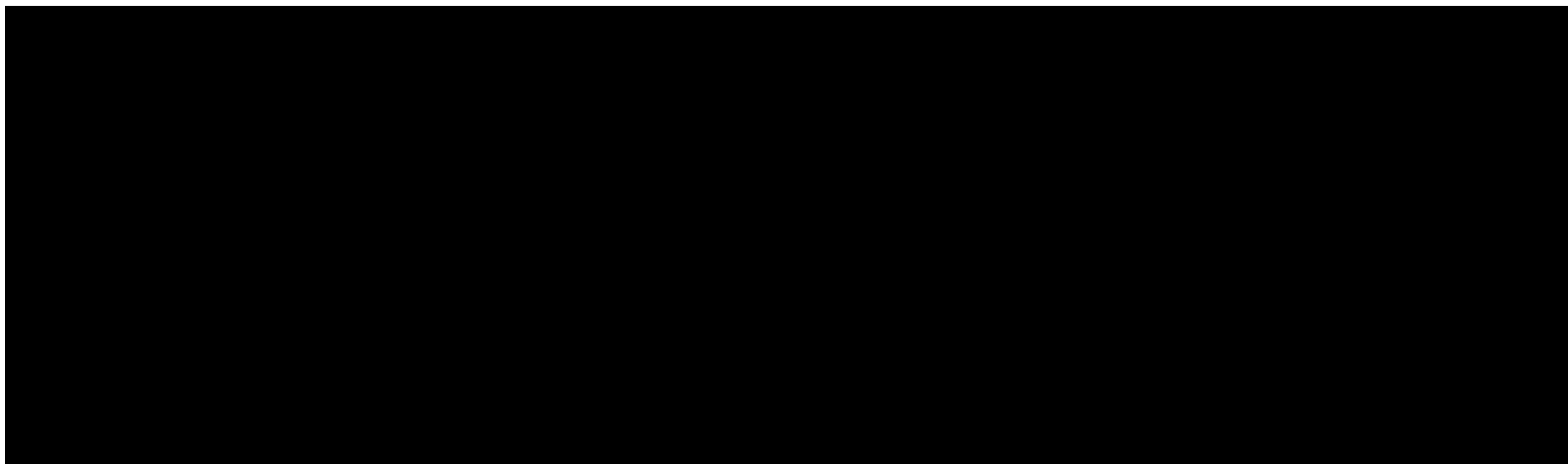
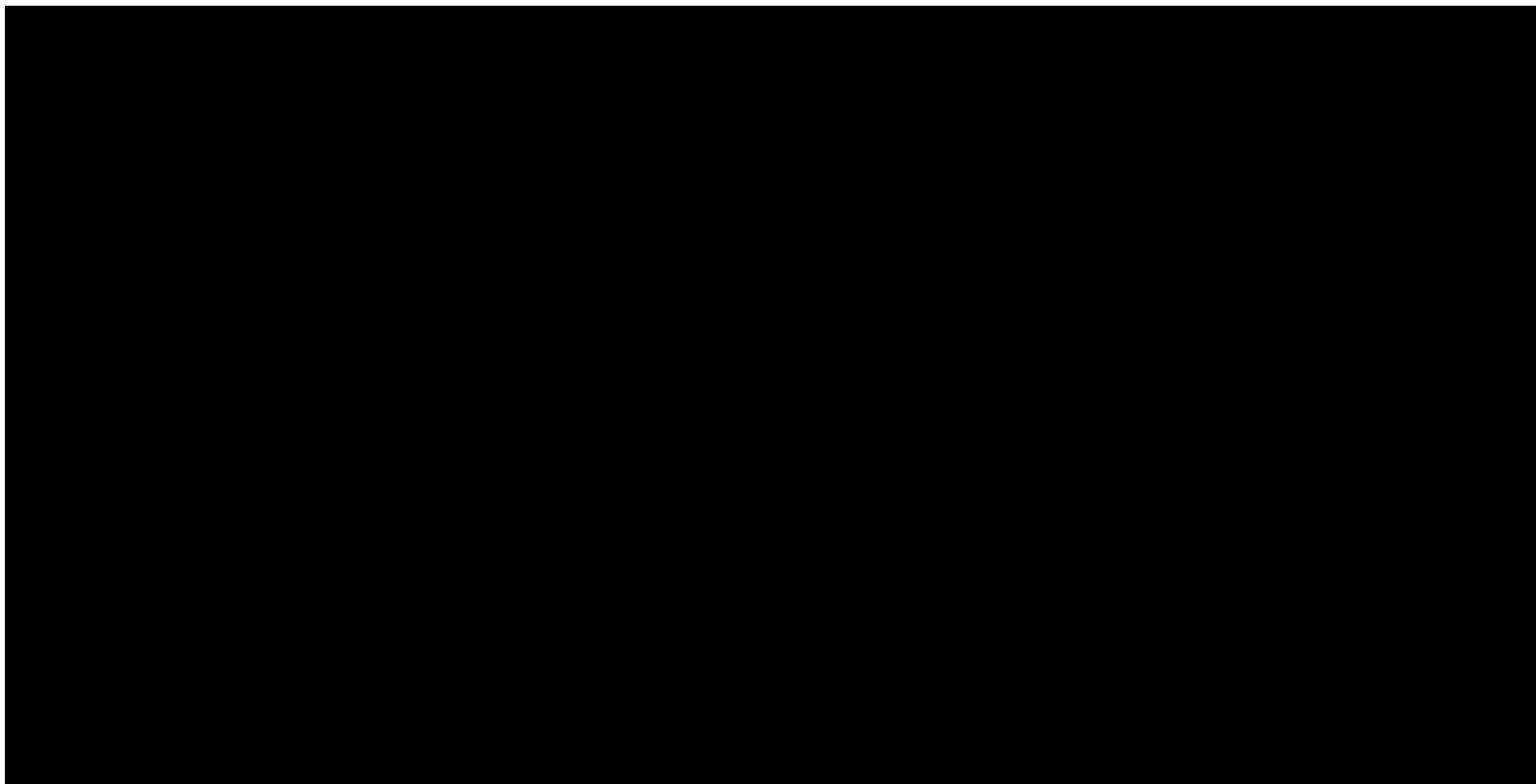
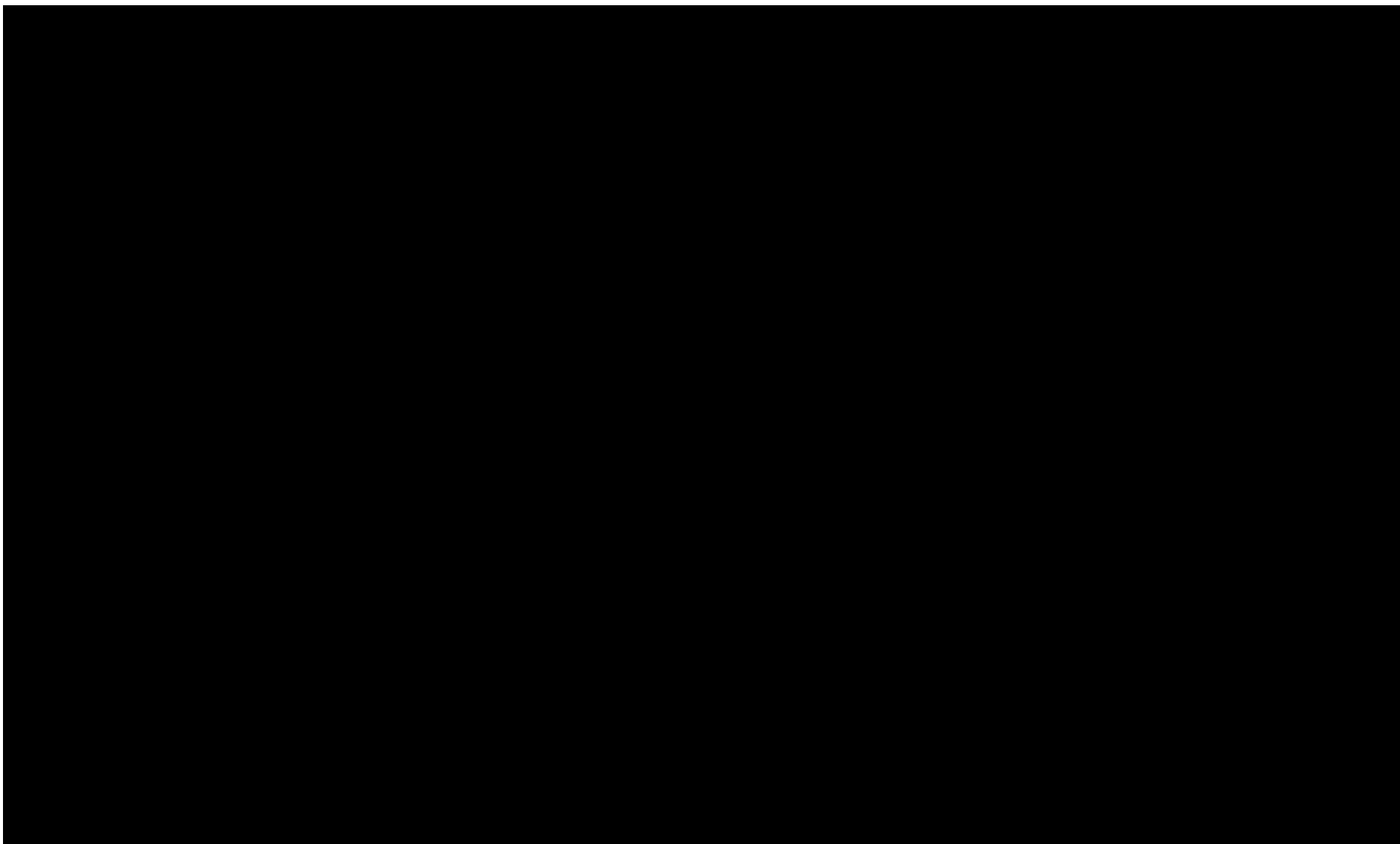
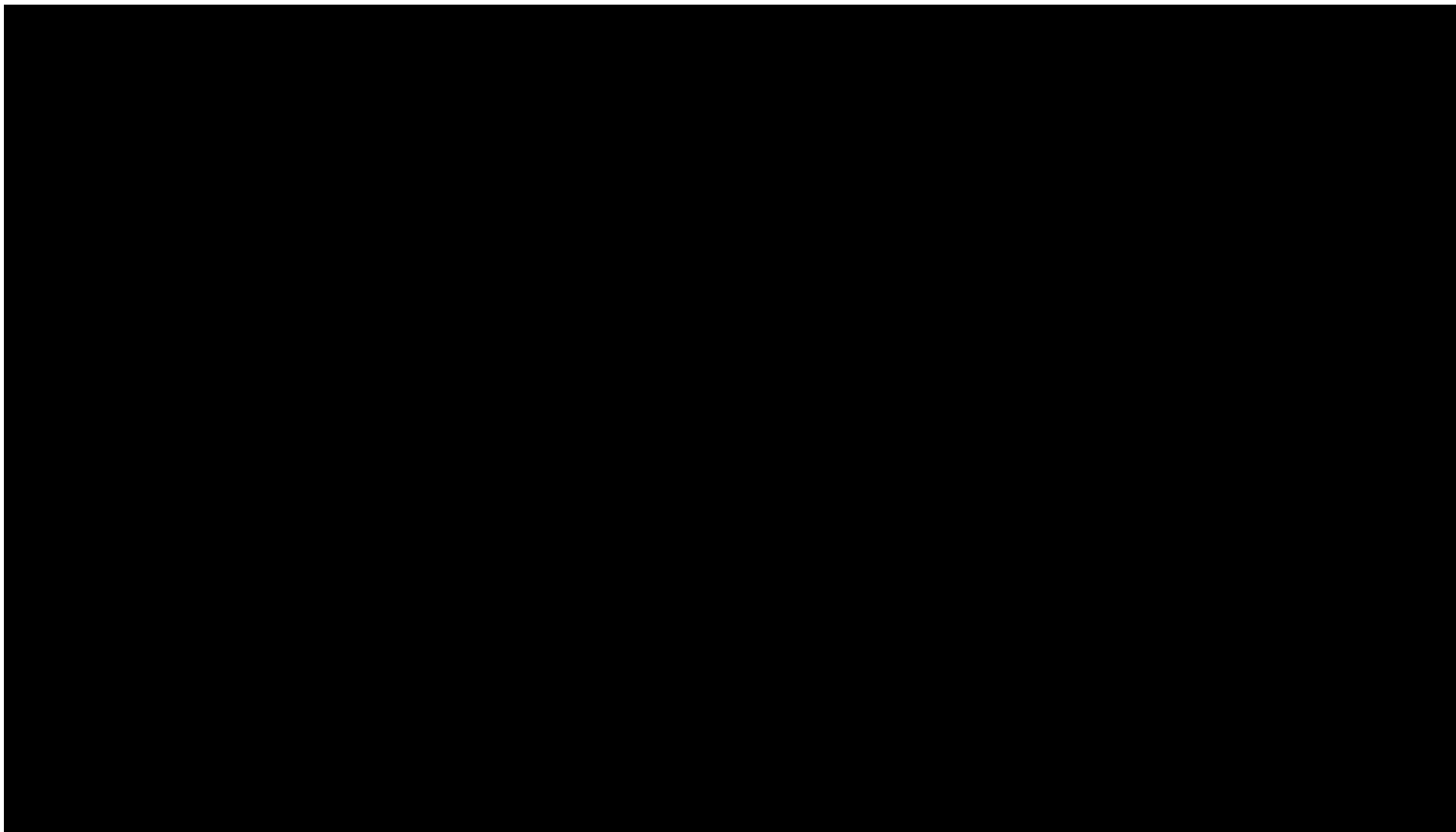


Tabela 50.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – w perspektywie wspólnej







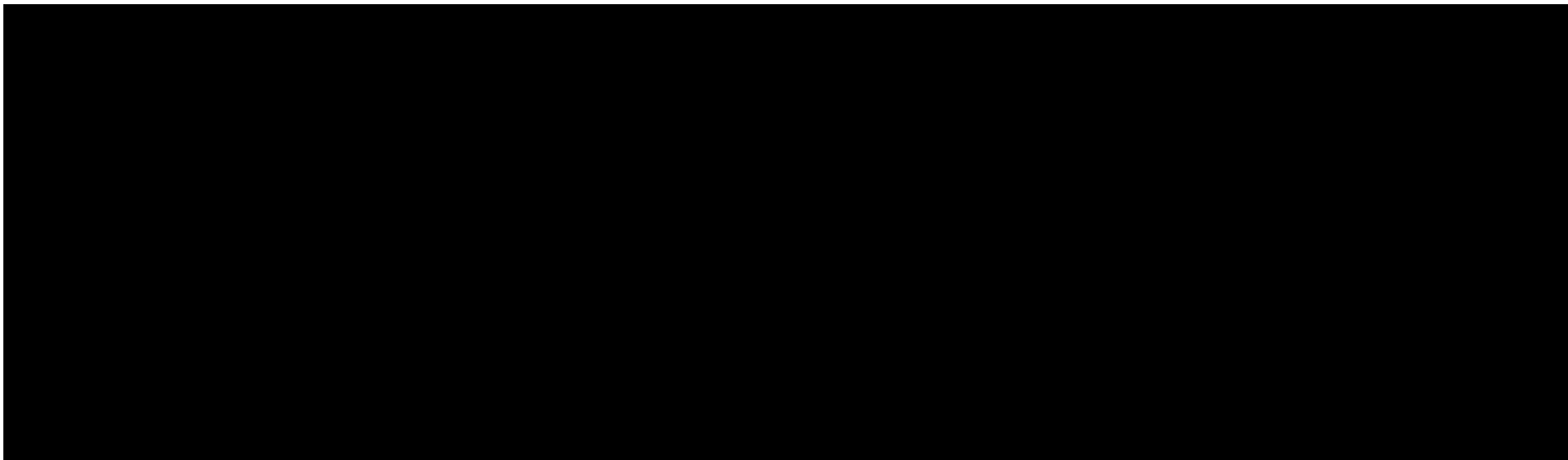
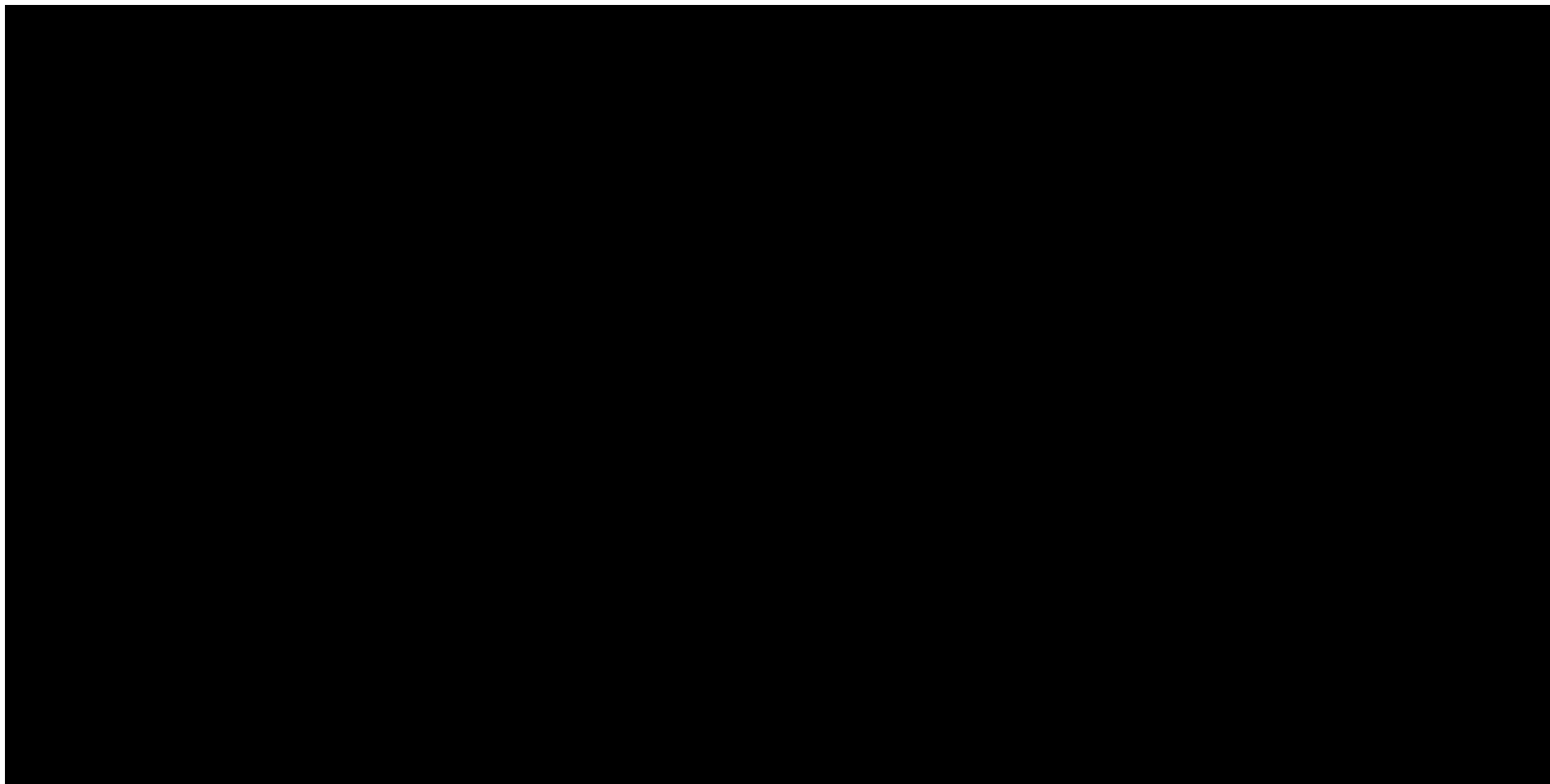
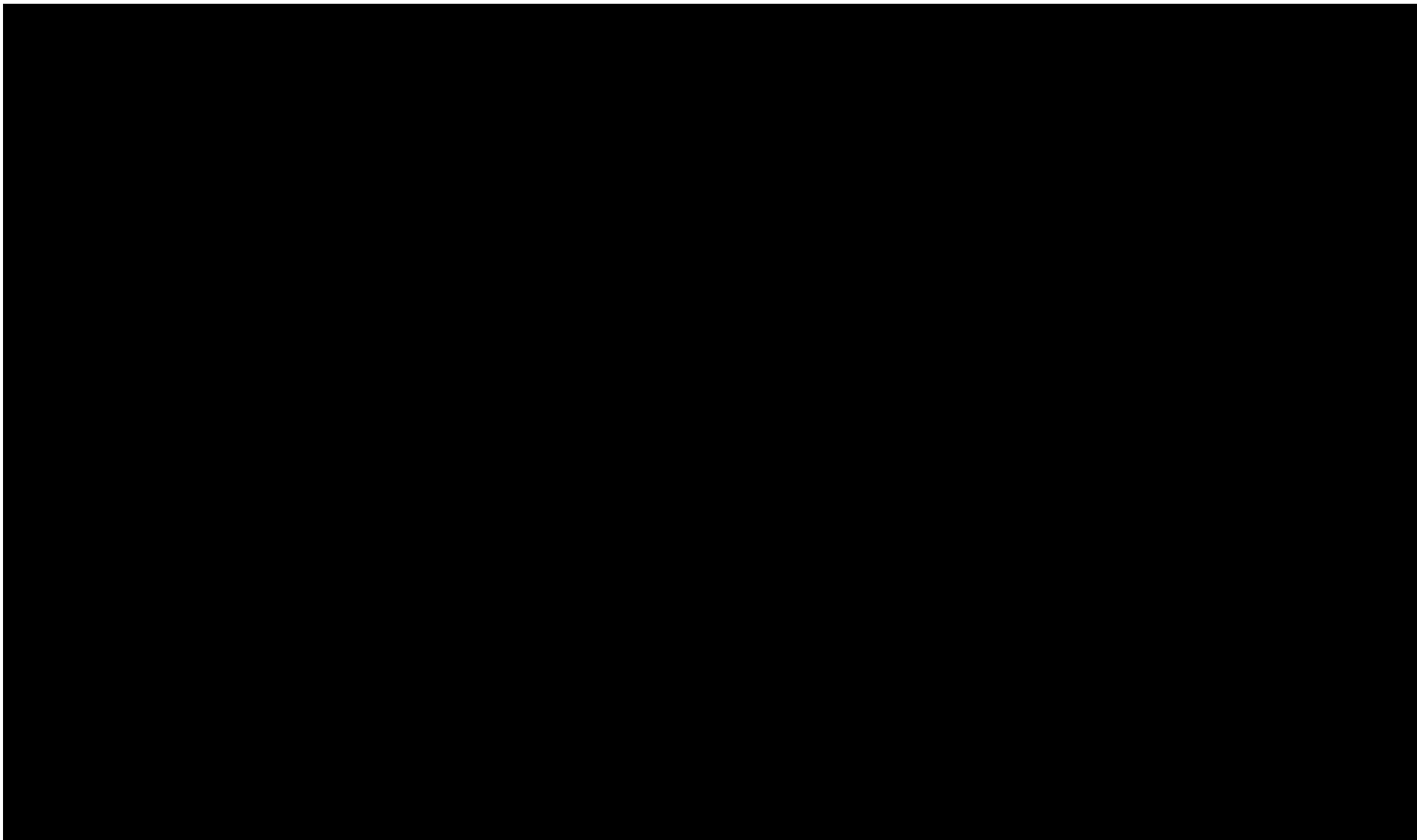
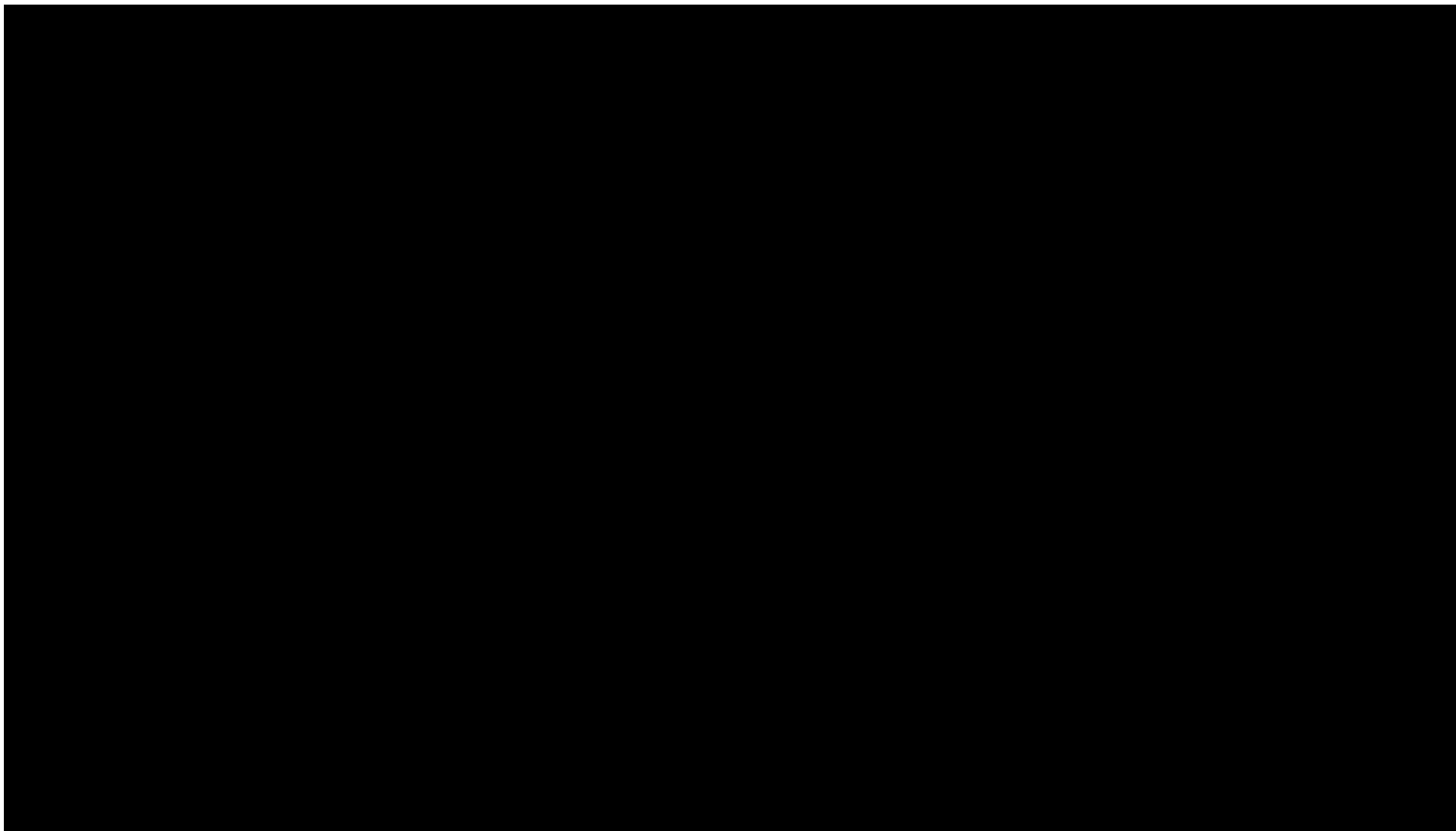


Tabela 51.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs L-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej







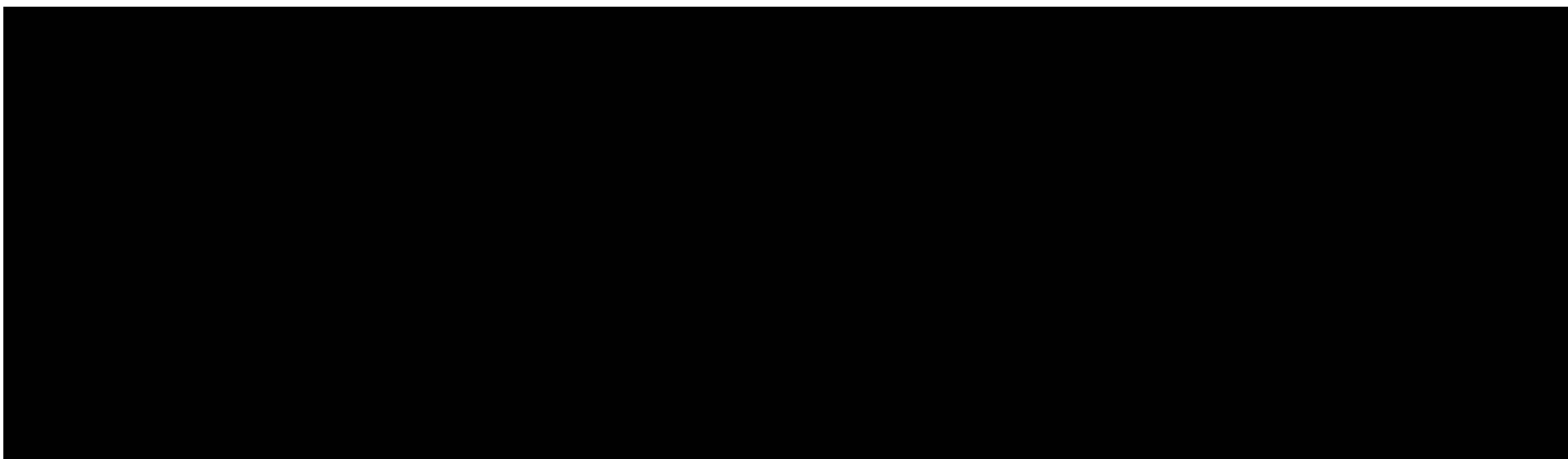
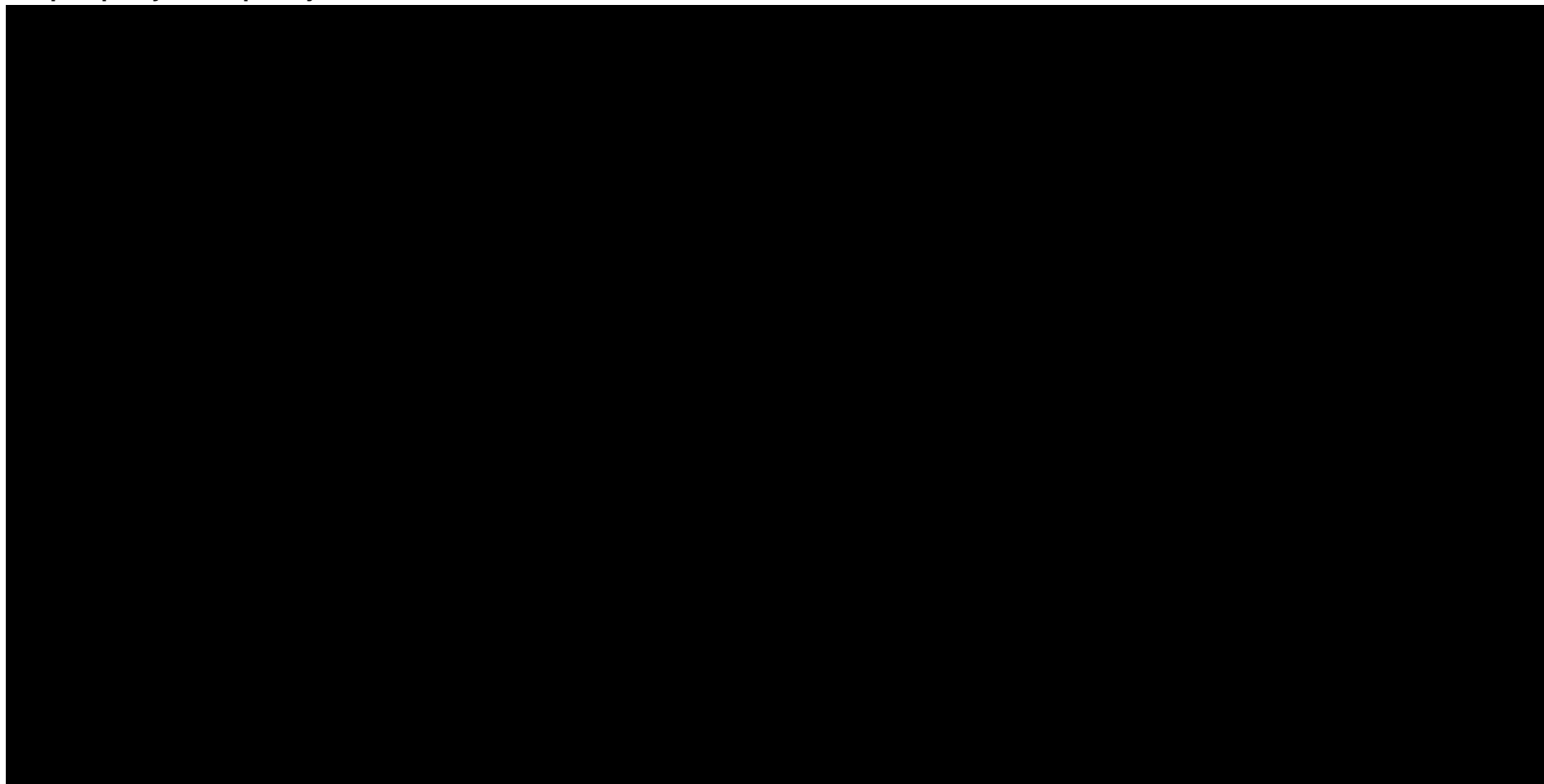
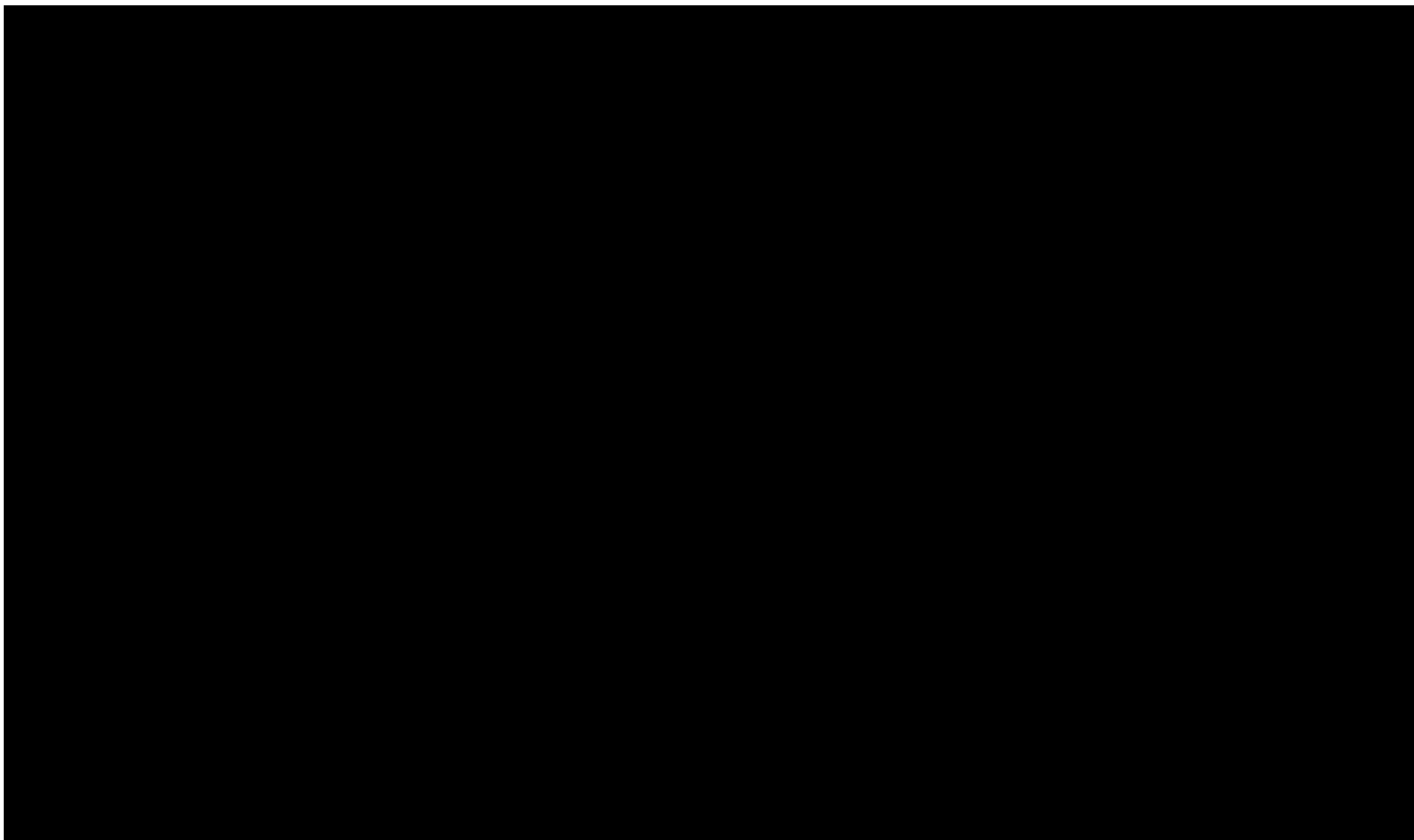
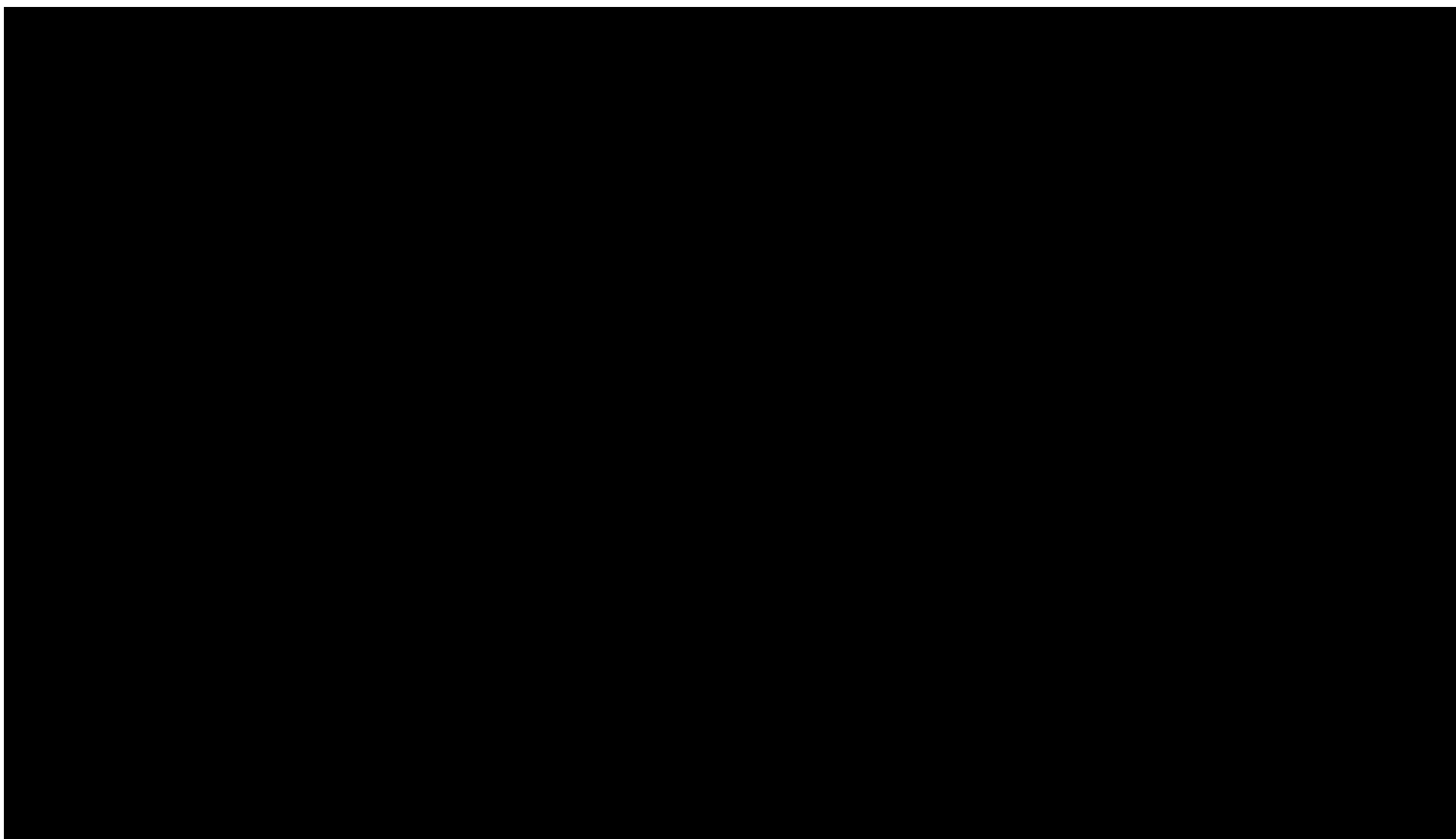


Tabela 52.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs H-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej







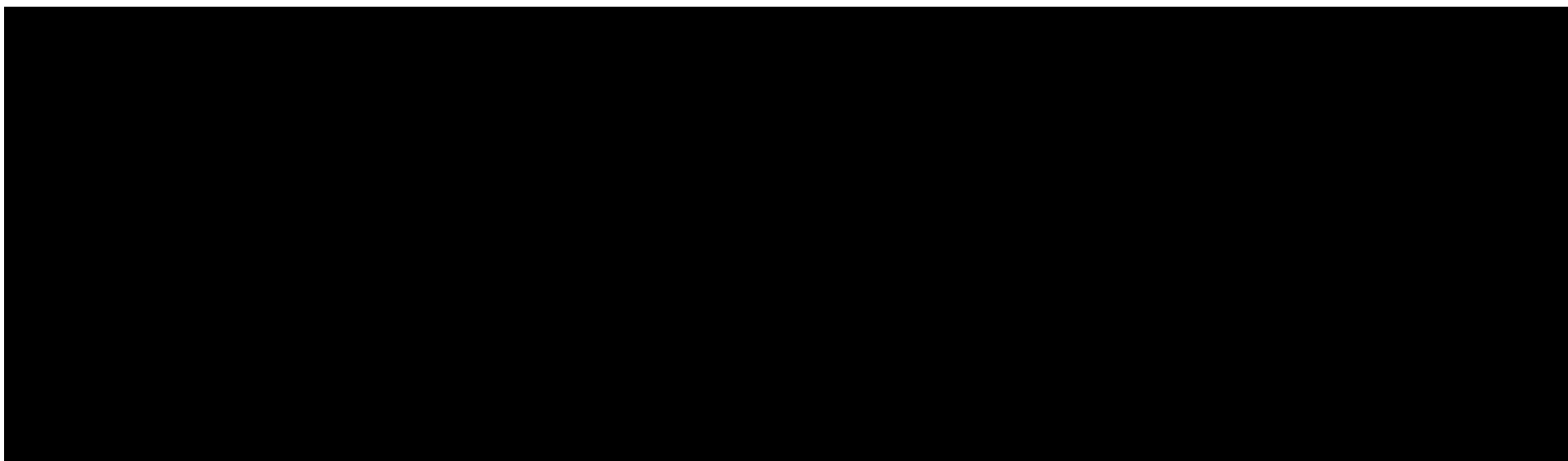
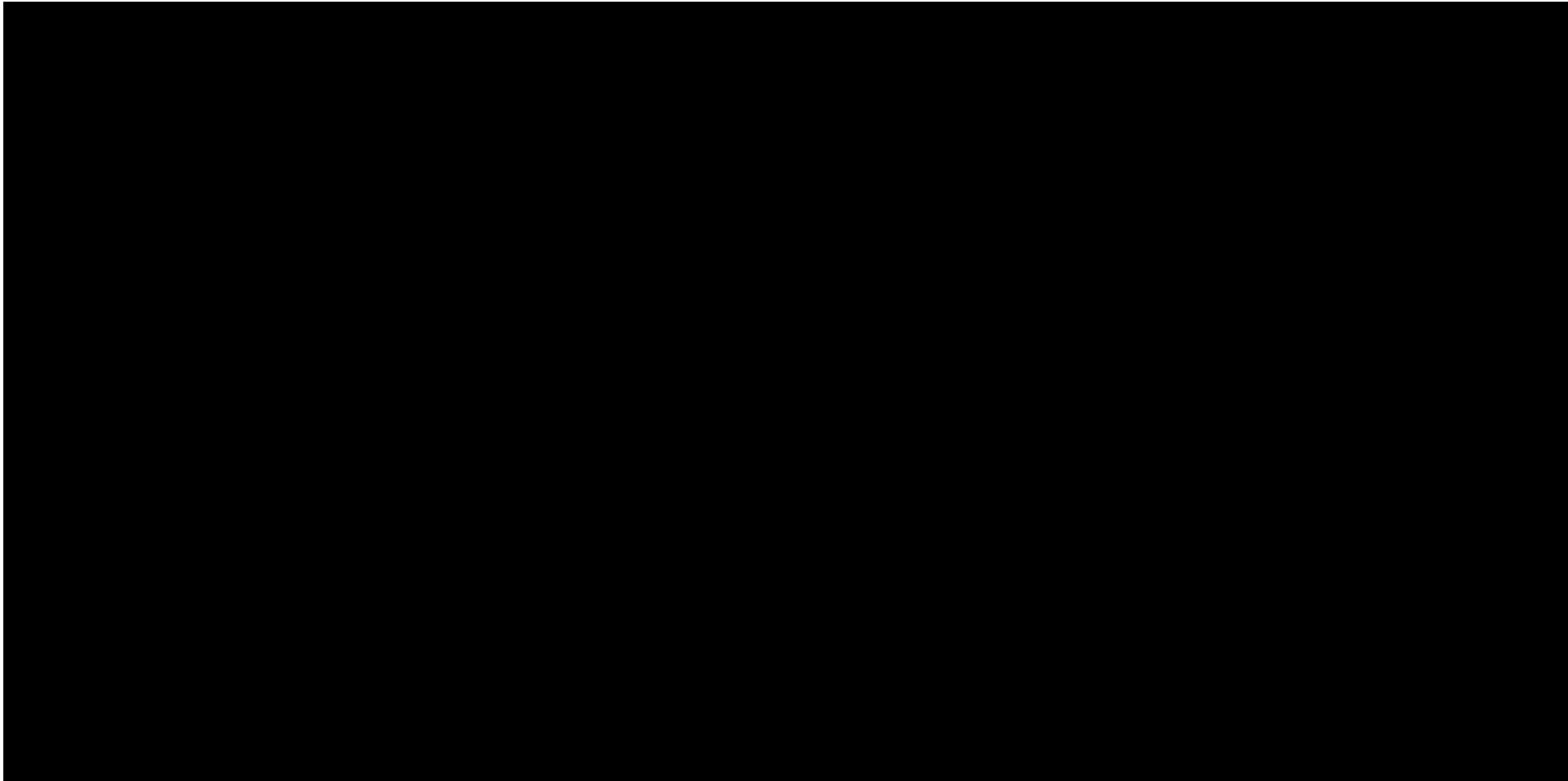
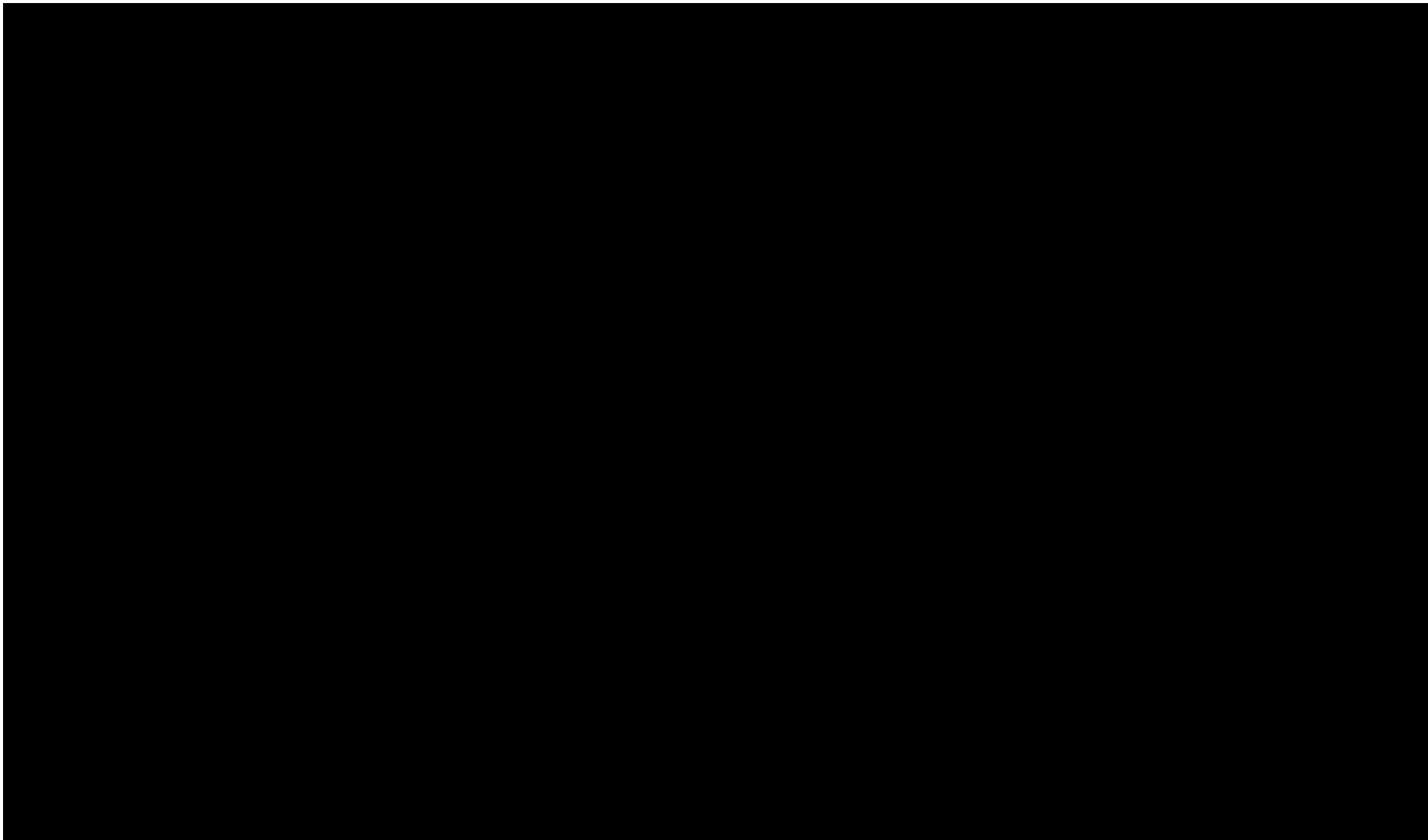
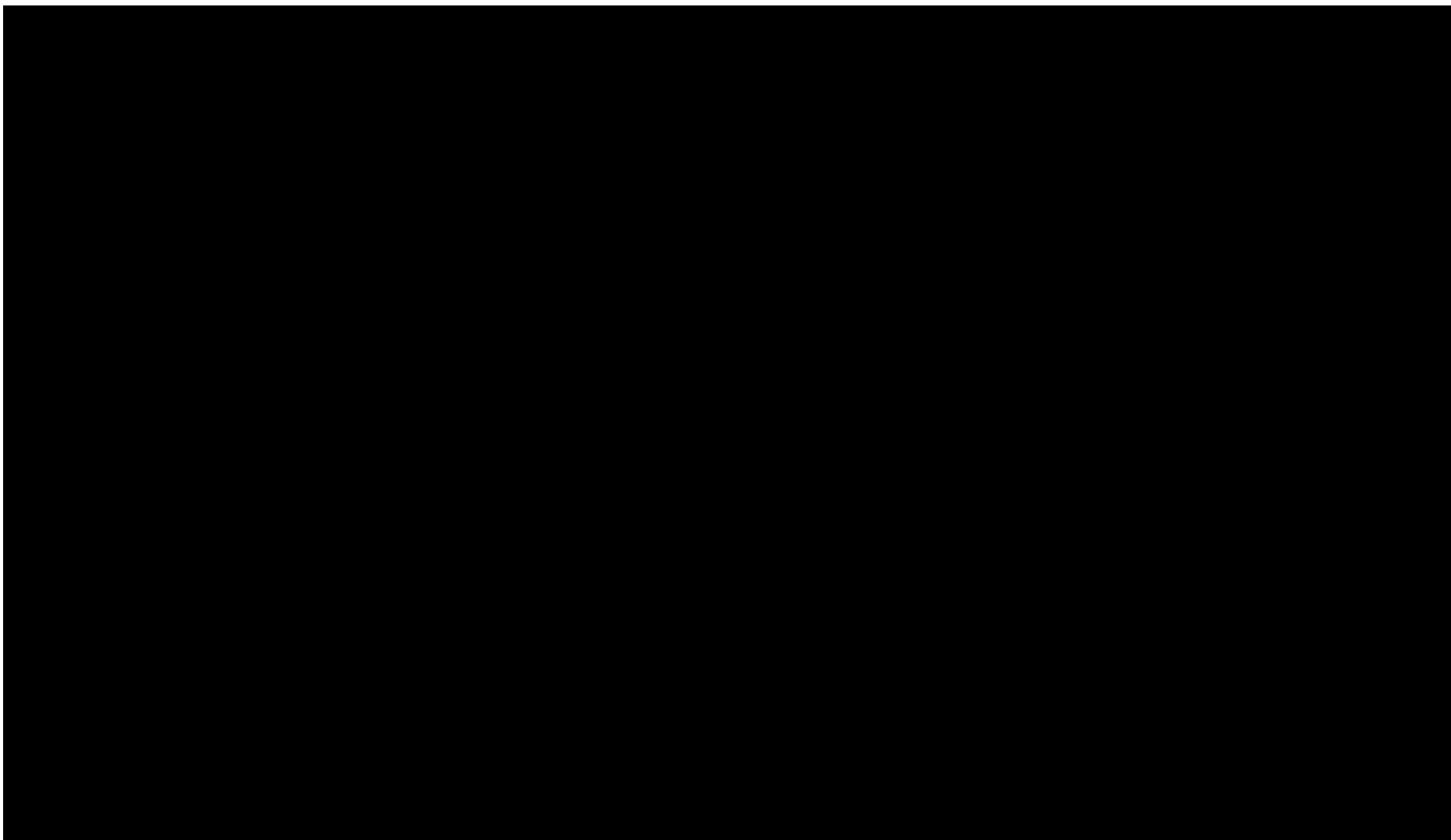


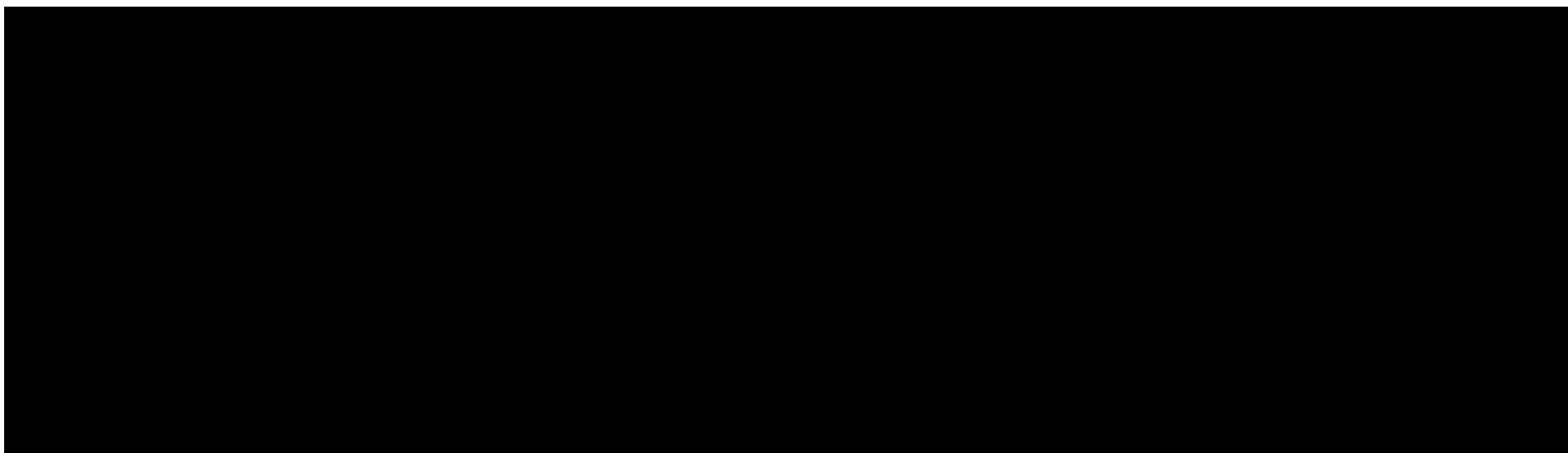
Tabela 53.

Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs TAC+MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej









10. Wielokierunkowa analiza wrażliwości

W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości.

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

Wartości przyjmowane przez wymienione parametry modelowano przy wykorzystaniu rozkładów: Beta, normalnego i Gamma. Parametrami rozkładu Beta i Gamma są: alfa oraz beta. W przypadku rozkładu normalnego parametrami są: średnia oraz odchylenie standardowe. O wyborze danego rozkładu zdecydowała charakterystyka testowanych zmiennych.

Dla tak określonych rozkładów parametrów przeprowadzono tysiąc symulacji metodą Monte Carlo (przy użyciu programu MS Excel).

10.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach/wyższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatorów przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 54.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla MMF w perspektywie płatnika publicznego

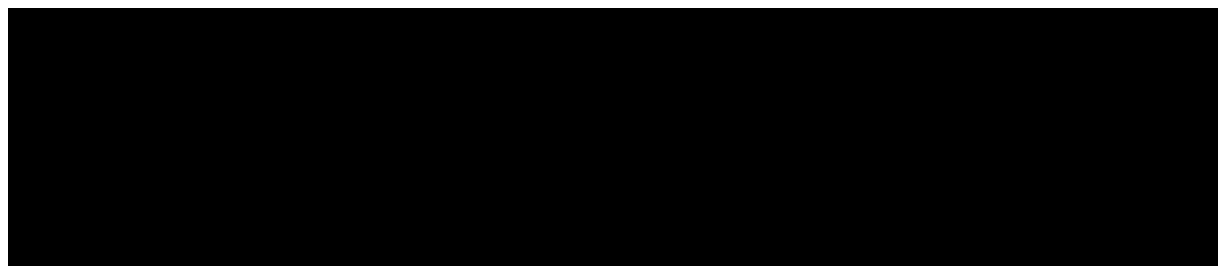


Tabela 55.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla L-CYC w perspektywie płatnika publicznego

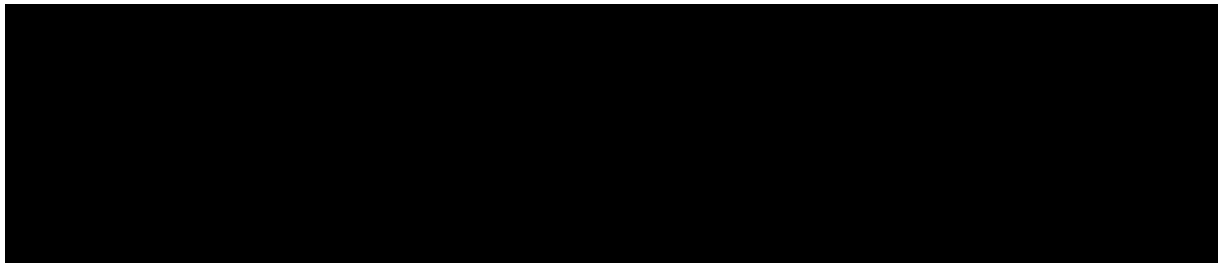


Tabela 56.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla H-CYC w perspektywie płatnika publicznego

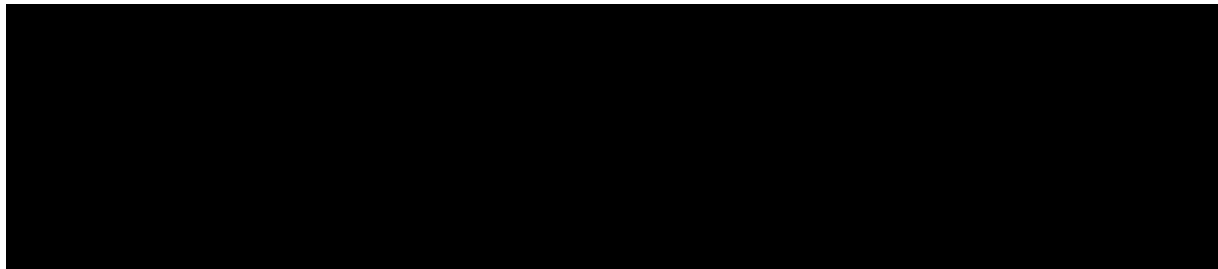
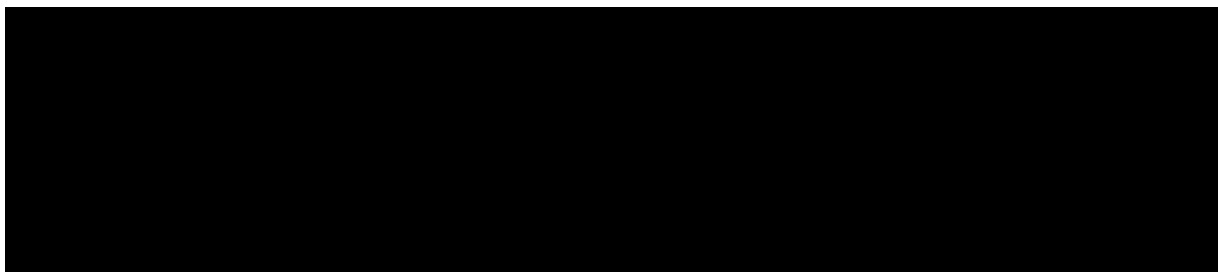


Tabela 57.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla TAC+MMF w perspektywie płatnika publicznego



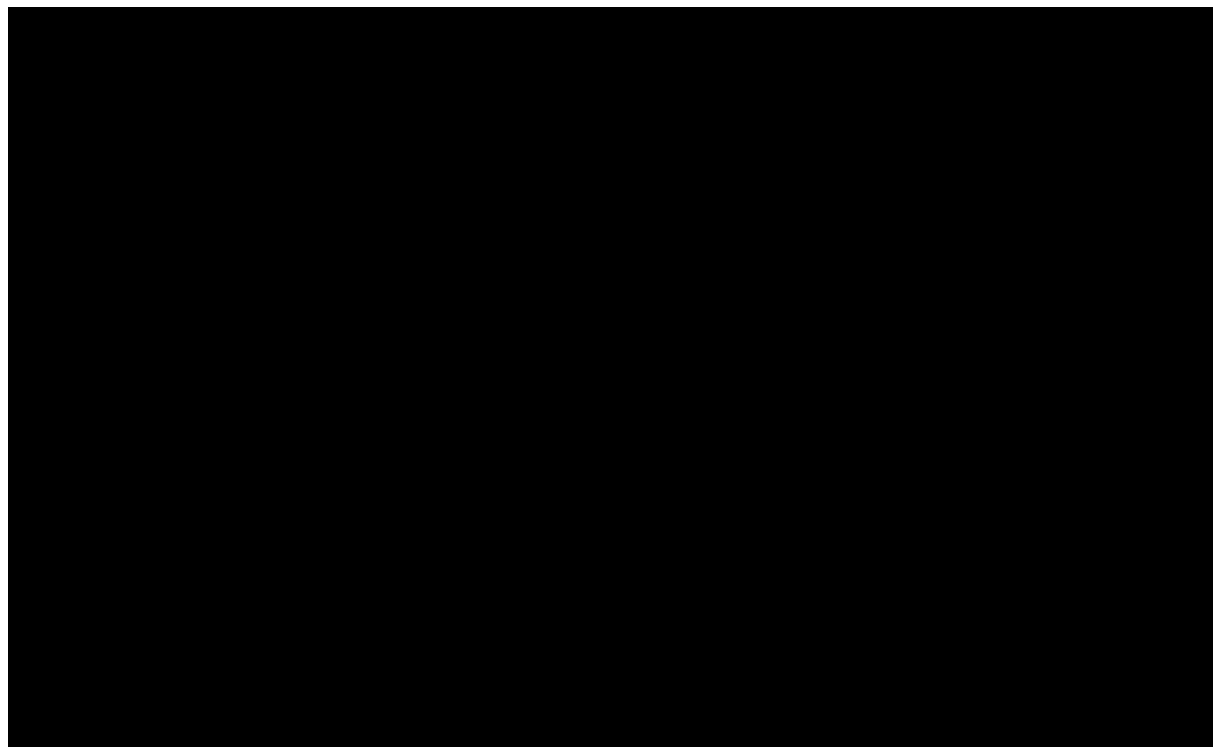
10.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatorów.

Na poniższych wykresach przedstawiono rozkład możliwych wyników dla parametru ICUR, będących rezultatem analizy probabilistycznej wykonanej dla 1 000 symulacji. Na wykresie

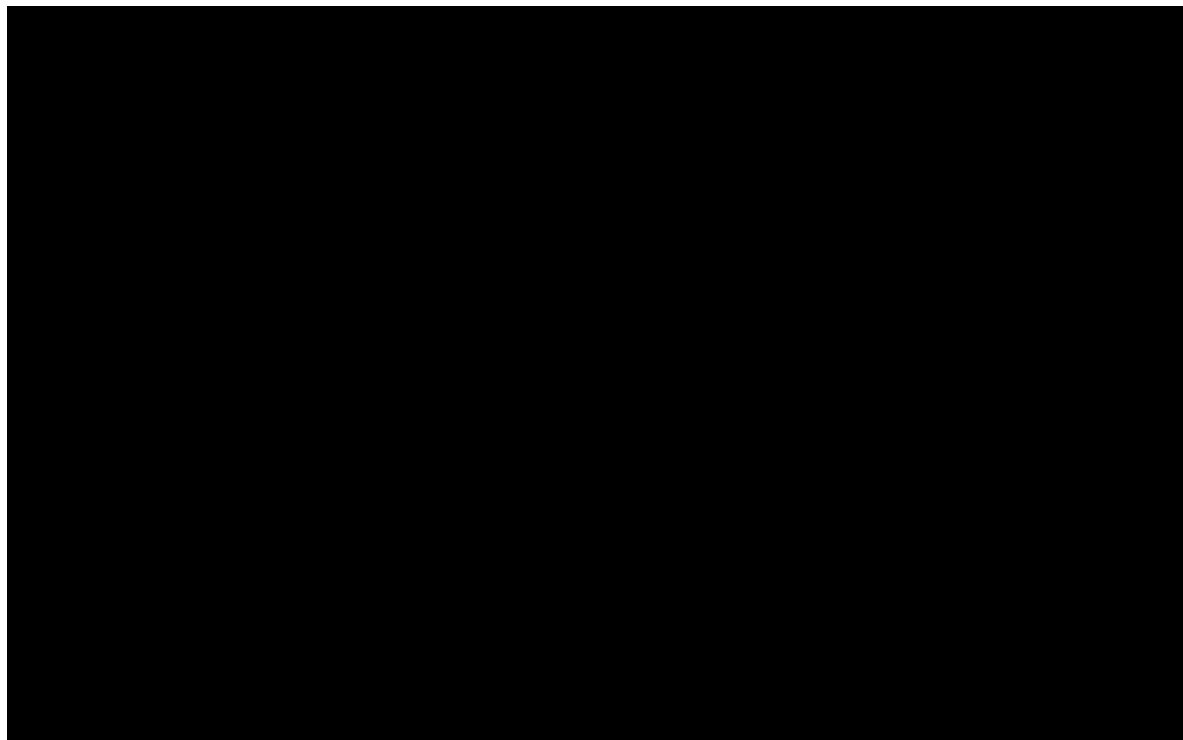
zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności. Na poniższych wykresach widać, że wnioskowana terapia pozwala na osiągnięcie lepszych efektów zdrowotnych niż terapia komparatorem przy wyższych kosztach.

Rysunek 6.



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego.

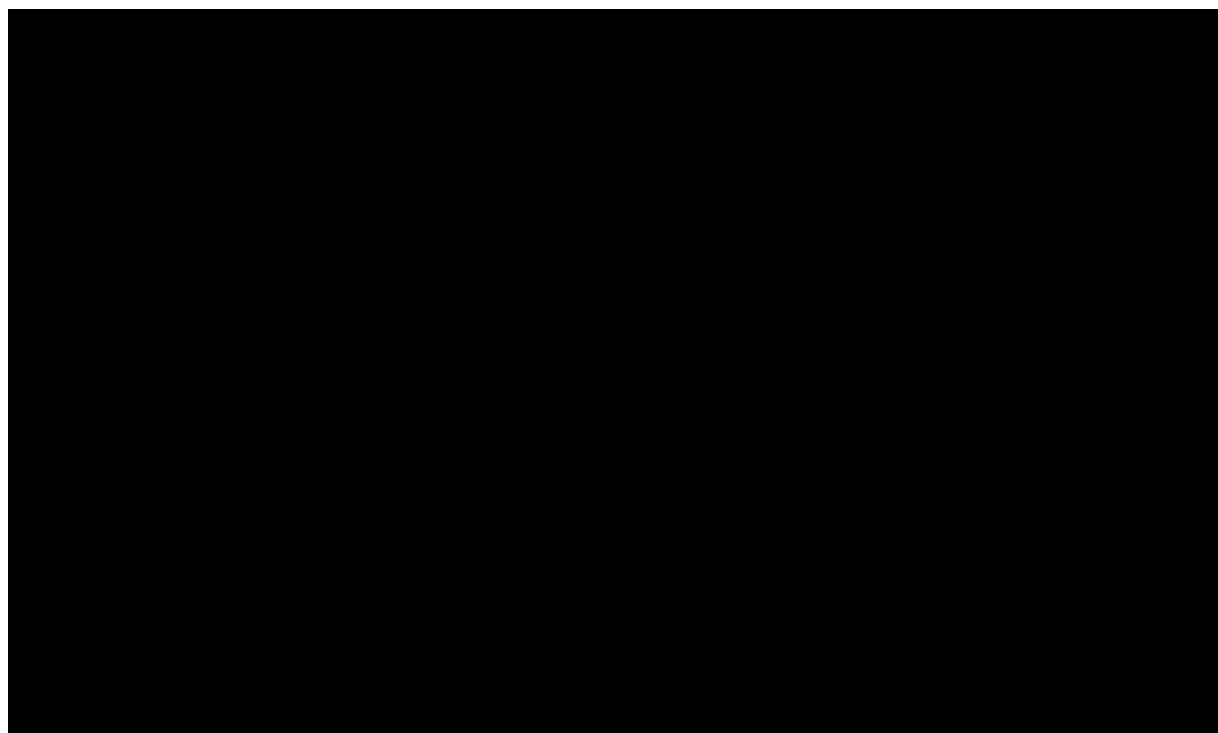
Rysunek 7.



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego.



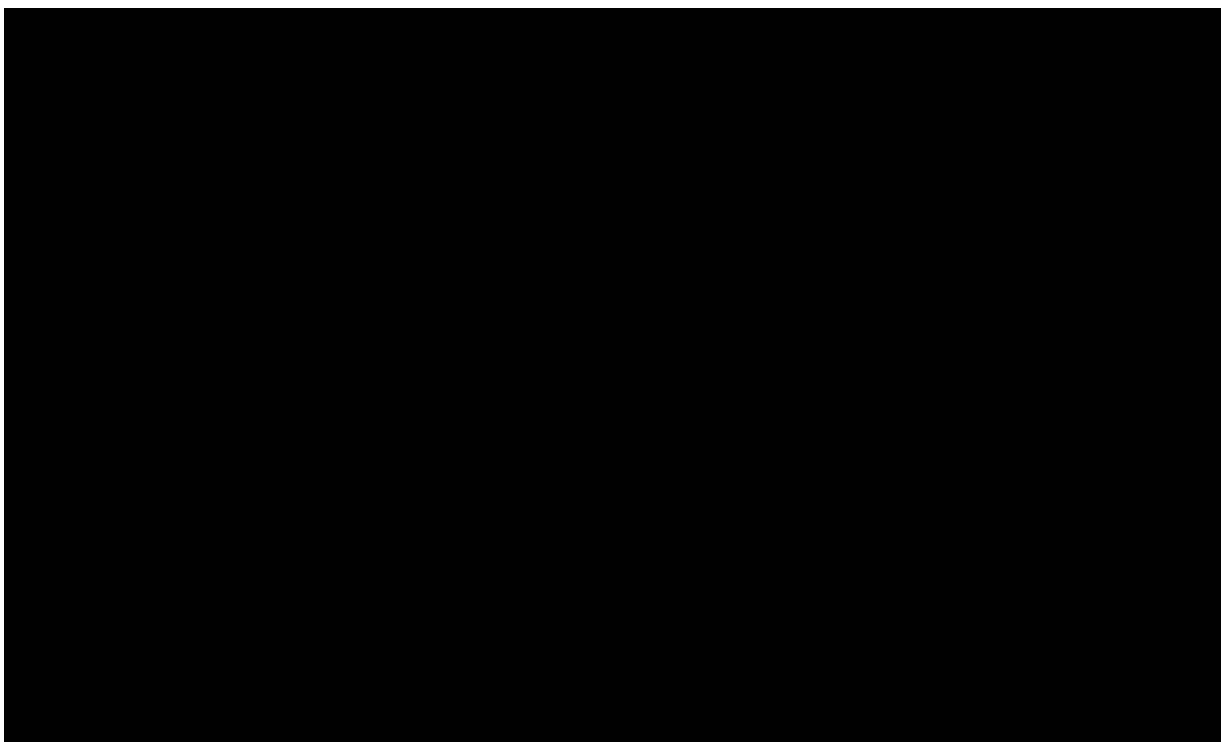
Rysunek 8.



Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego.



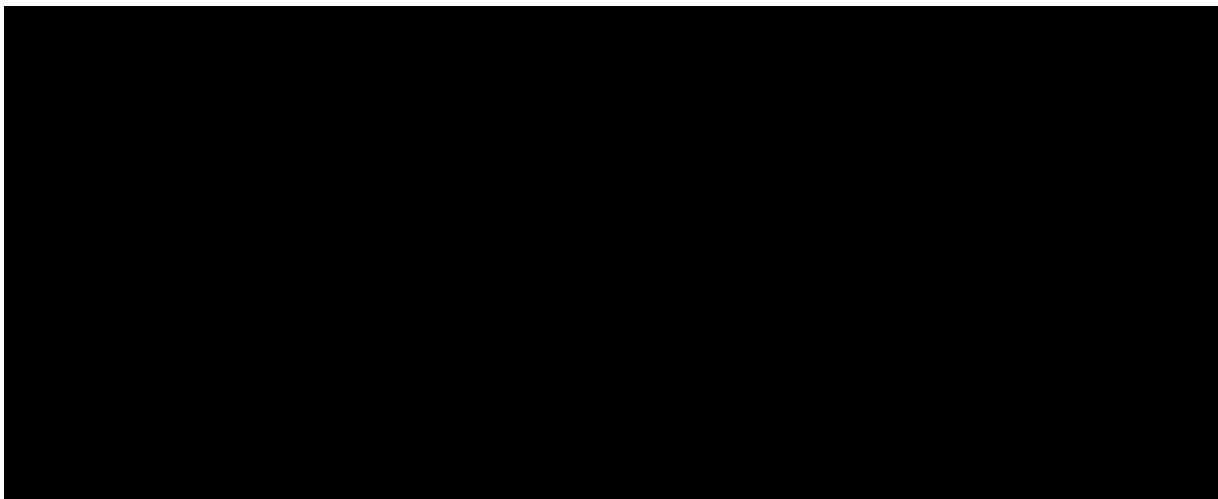
Rysunek 9.



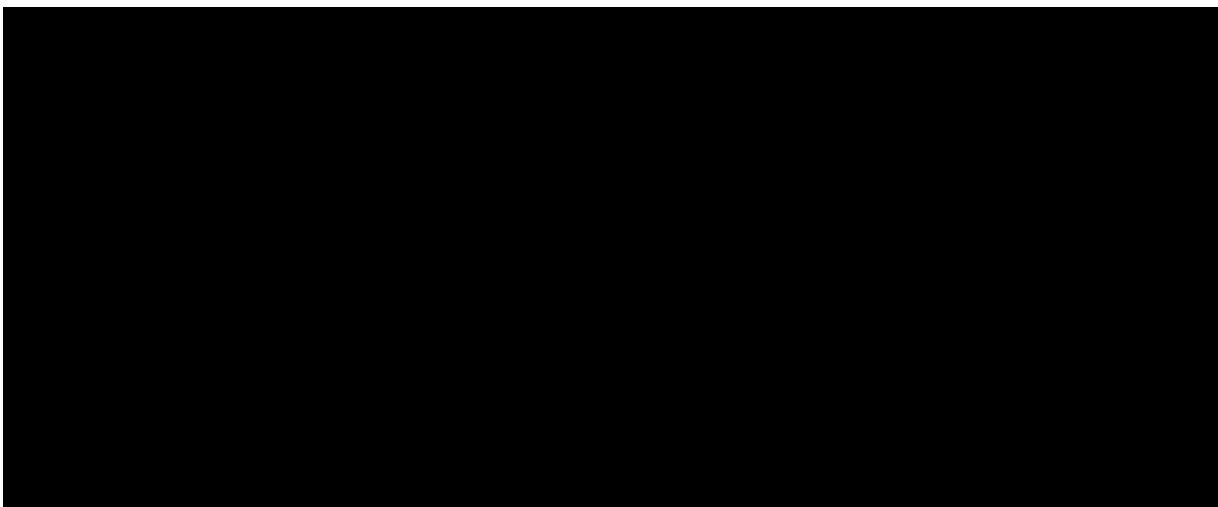
Na poniższych rysunkach przedstawiono krzywe opłacalności (CEAC), określające z jakim prawdopodobieństwem technologia będzie technologią efektywną kosztowo w perspektywie płatnika publicznego.



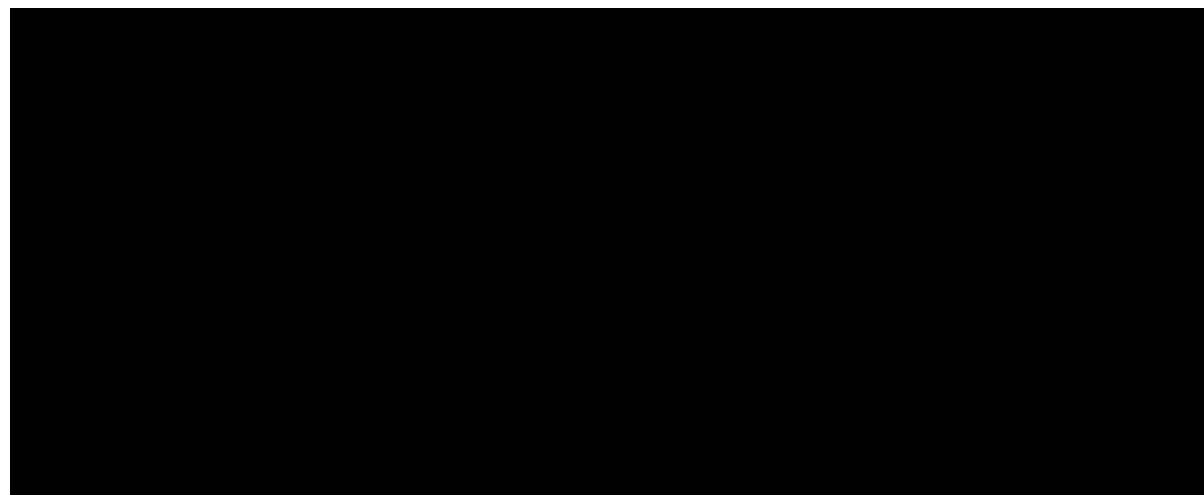
Rysunek 10.



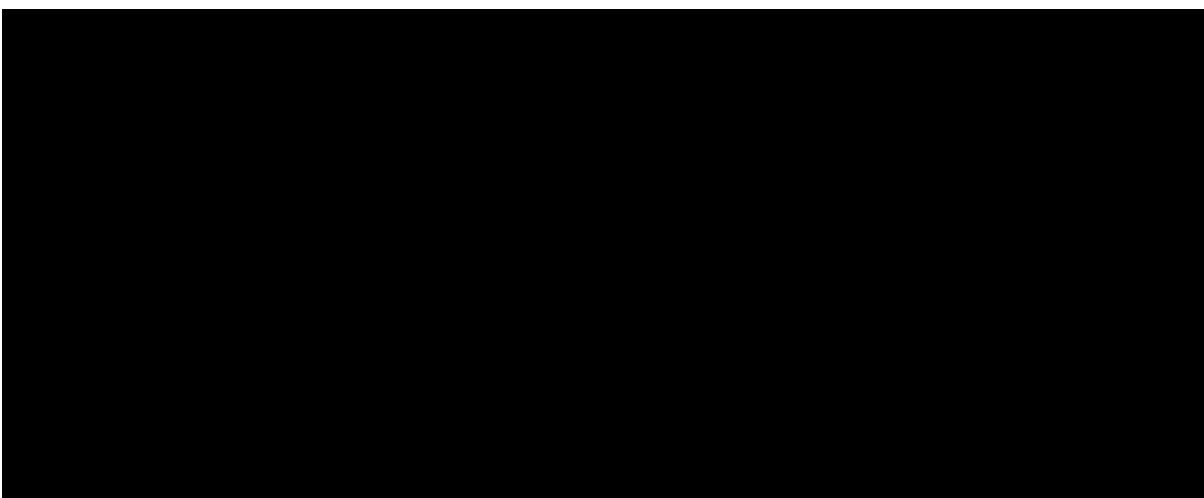
Rysunek 11.



Rysunek 12.



Rysunek 13.



11. Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 9.

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

11.1. 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 lub nierealne wartości tych parametrów) przynosi oczekiwane skutki w ostatecznych wynikach modelu (całkowitych kosztach różniących / wyniku QALY). Podsumowanie tej części walidacji przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 58.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla MMF perspektywa NFZ

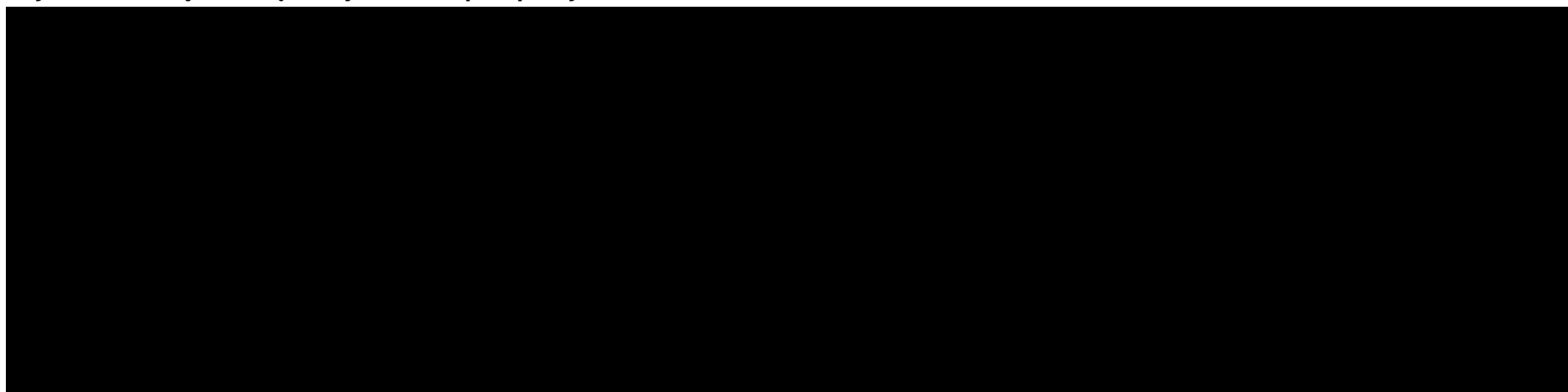


Tabela 59.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla L-CYC perspektywa NFZ

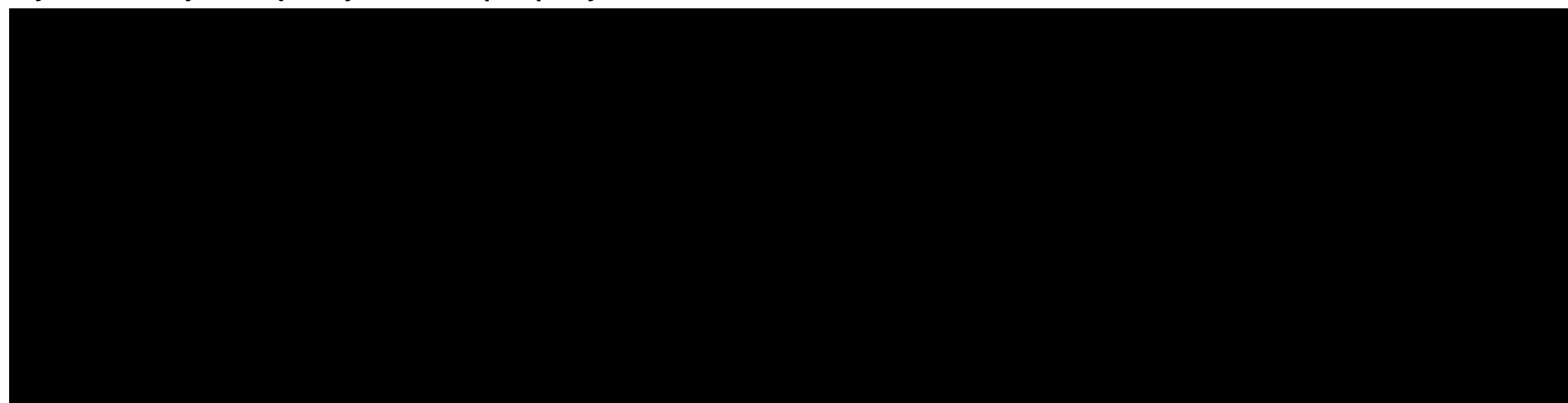


Tabela 60.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla H-CYC perspektywa NFZ

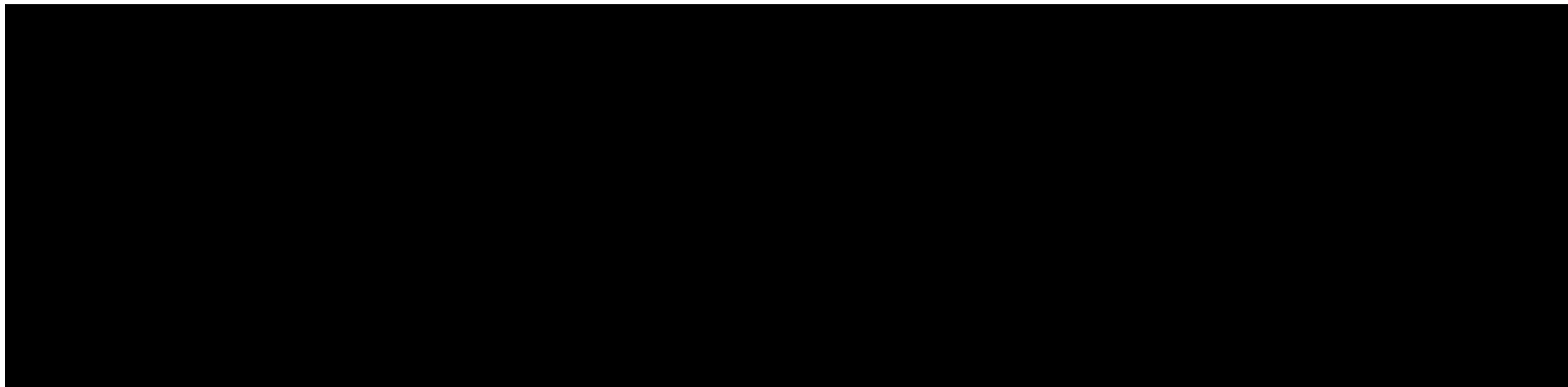
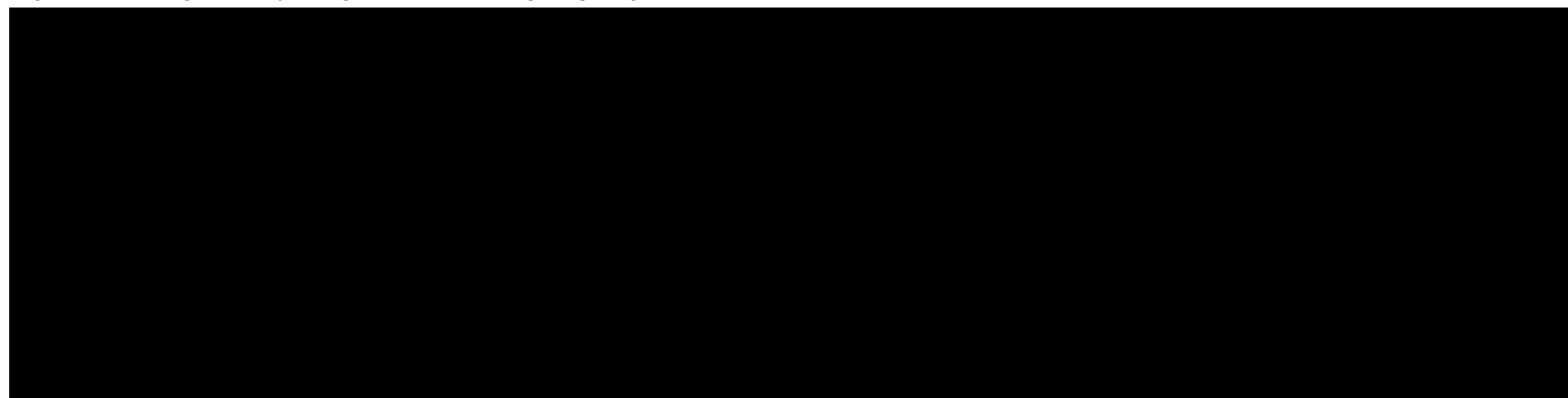


Tabela 61.
Wyniki walidacji wewnętrznej dla TAC+MMF perspektywa NFZ



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

W ramach walidacji nie wykryto nieprawidłowości.

11.2. 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 1 analizę ekonomiczną, w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji – leku Lupkynis®. Opis odnalezionych publikacji znajduje się w rozdziale 14.

Odnaleziona analiza nie przedstawiała wyników dla populacji polskiej oraz ze względu na różnicę w kosztach (model w publikacji NICE uwzględniał koszty specyficzne dla brytyjskiego systemu zdrowia) trudno odnieść wyniki do niniejszej analizy.

11.3. Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej dokonuje się oceny zgodności sposobu modelowania, zastosowanych danych wejściowych z bezpośrednimi dowodami empirycznymi. Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* ten element walidacji powinien polegać na porównaniu pośrednich danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań.

Walidacja zewnętrzna w postaci zalecanej przez AOTMiT nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań (o wieloletnim horyzoncie czasowym, tj. kilkunasto- lub kilkudziesięcioletnim) oceniających skuteczność analizowanej interwencji. Należy jednak podkreślić, że w analizie uwzględniono najlepsze dostępne dane, a ponadto przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy dowodzących stabilności uzyskanych wyników.

12. Ograniczenia i założenia

W niniejszej analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniach, horyzont czasowy (dożywotni).

Do kategorii kosztowych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy zaliczono:

- koszty leków;
- koszty przepisania i podania leków;
- koszty stanów zdrowia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

Przyjęto długość jednego cyklu wynoszącą 6 miesięcy,

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

Dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości.

Ponadto przyjęto, że jeden rok ma 365,25 dni.

13. Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalności stosowania woklosporyny względem komparatorów w leczeniu dorosłych chorych z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V). Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczone 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, Sprawozdania NFZ, Wykazu leków refundowanych* oraz odpowiednich zarządzeń Prezesa NFZ. Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy.

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.

14. 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 15.2. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *NICE 2022*. W publikacji wyniki są niedostępne, więc nie ma możliwości porównania wyników. Struktura oraz założenia modelu przedstawione w raporcie *NICE* są spójne z tymi w niniejszej analizie. Natomiast różnice dotyczą stóp dyskonta efektów zdrowotnych oraz kosztów, które w analizie zostały dostosowane do warunków polskich.

15. Załączniki

15.1. 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.

15.1.1. 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 z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V);
- **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 pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

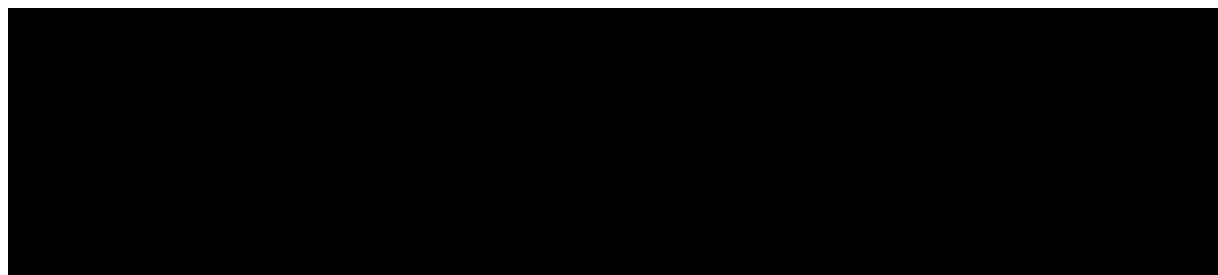
15.1.2. Strategia wyszukiwania

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 62.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2023

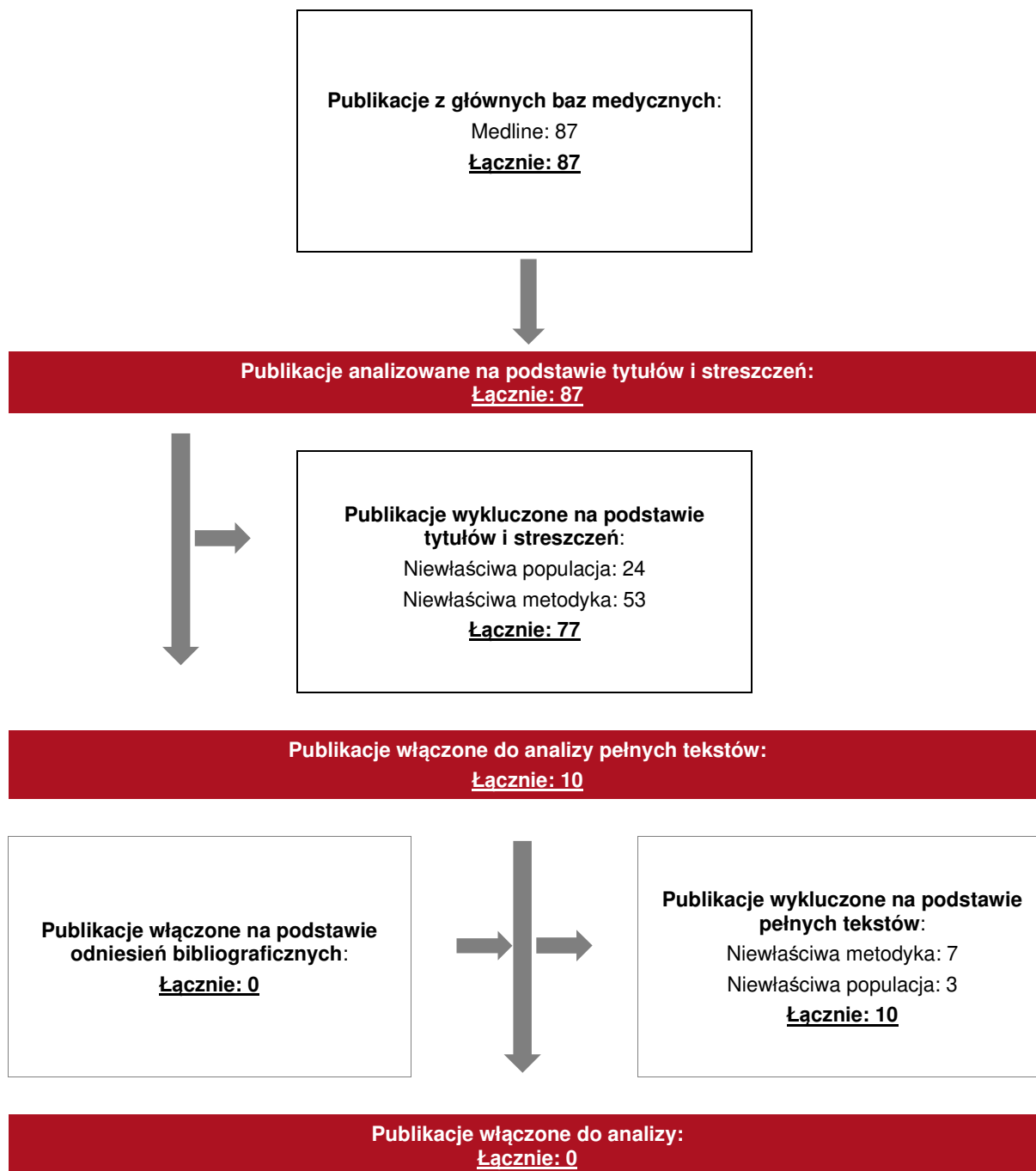
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

15.1.3. Selekcja badań

Odnalezione publikacje w bazie informacji medycznej Medline zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. 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 14.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

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

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów do analizy pełnych tekstów włączono 10 publikacje. Po przeprowadzeniu selekcji pełnych tekstów, ostatecznie do analizy nie włączono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Ostatecznie, w przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnej publikacji do oceny jakości życia chorych.

15.2. 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.

15.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

- **populacja:** Dorośli chorzy z czynną nefropatią toczniową klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V);
- **interwencja:** Lupkynis® (woklosporyna);
- **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

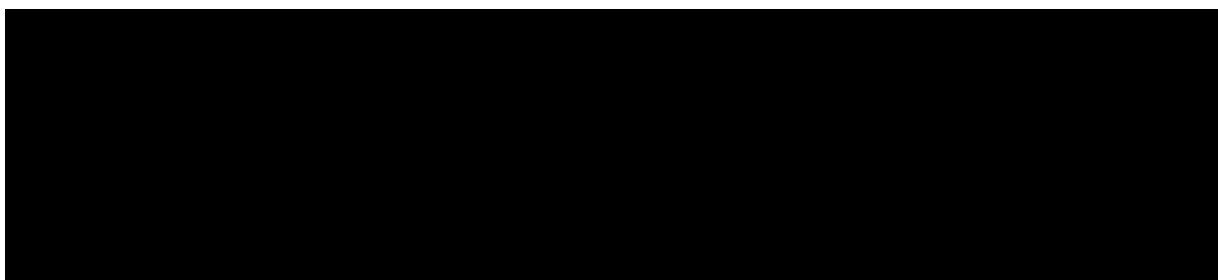
- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania pogładowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

15.2.2. 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 63.

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



Data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2023

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazę NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane ze stosowaną interwencją. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 64.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	Lupkynis	1
2	woklosporyna	

Data ostatniego wyszukiwania: 17.10.2023

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

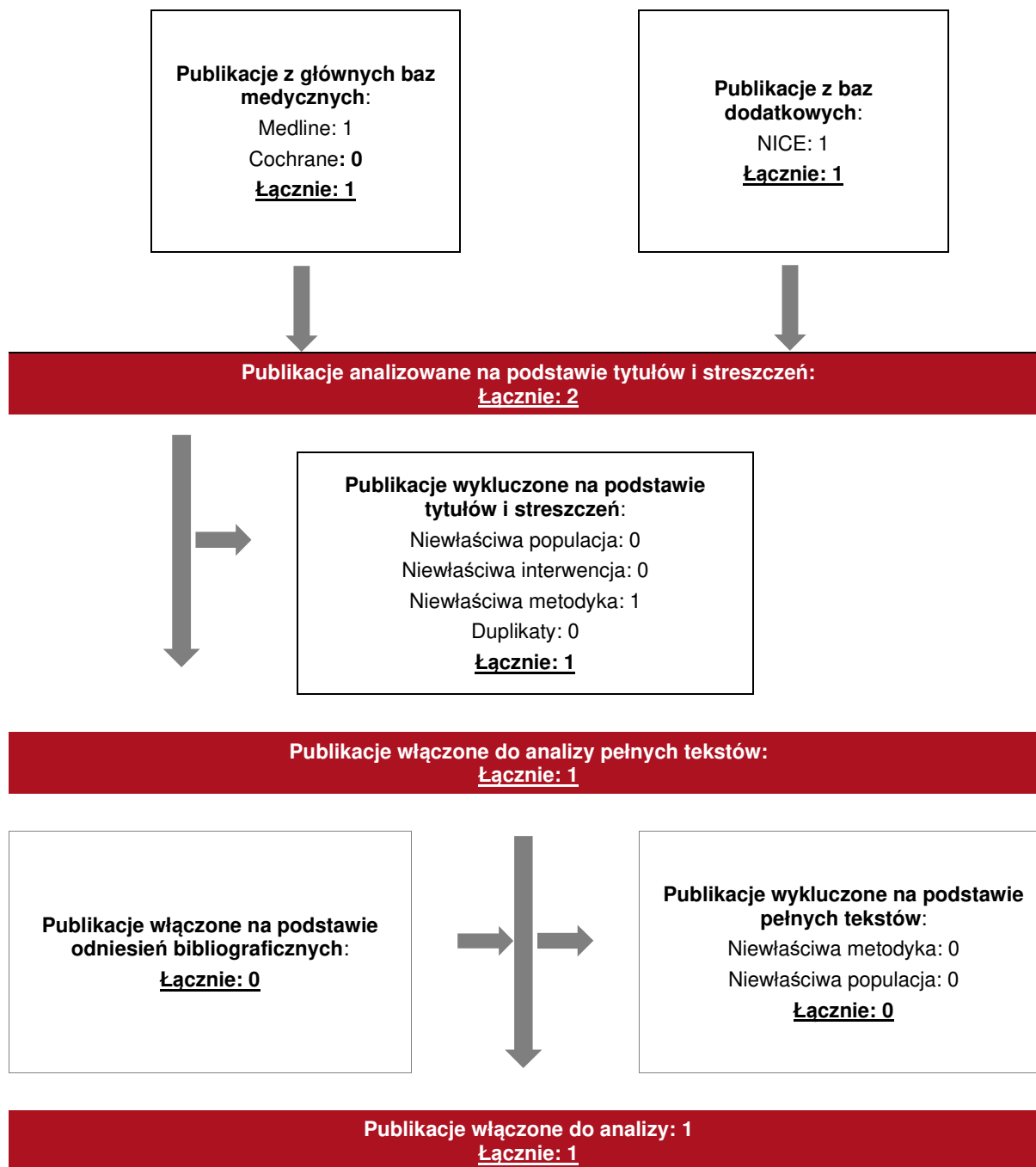
15.2.3. Selekcja badań

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 15.2.1.

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

Rysunek 15.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 2 publikacji w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 1 publikacji;
- w bazie Cochrane odnaleziono 0 publikacji;
- w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie włączono do analizy publikację *NICE 2022*.

15.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Ostatecznie, w pracy odnaleziono jedną analizę ekonomiczną, w której oceniono opłacalność stosowania woklosporyny w porównaniu z komparatorami stosowanymi w leczeniu LN.

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanych powyżej analiz ekonomicznych przedstawiono w dyskusji (rozdział 14).

15.3. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Lupkynis® 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, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

Objęcie refundacją woklosporyny może nastąpić tylko w drodze utworzenia nowej grupy limitowej. Nie jest możliwe włączenie leku Lupkynis® do jednej z już istniejących grup limitowych, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby tą samą nazwę

międzynarodową oraz udowodnioną skuteczność, więc nie będzie spełniony warunek z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*.

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

Tabela 65.

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 8.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 9. - 10.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 15.2.
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 8.2.
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 8.1
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 progu opłacalności	TAK, rozdział 8.1

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d
8.	Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 <i>Ustawy o refundacji</i> , analiza ekonomiczna zawiera:	n/d
8.1.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	n/d
8.2.	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	n/d
8.3.	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	n/d
9.	Zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7
10.	Wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań analizy z pkt 4.-5. i 8. oraz przeprowadzonych kalkulacji	TAK, rozdział 7
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 .15.1
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 7
13.2.	uzasadnienie wskazanych zakresów zmienności	TAK, rozdział 7
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 9

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
14.	Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	n/d
14.1.	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	TAK
14.2.	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	TAK
15.	<p>Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), • bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka 	NIE
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

16. Spis tabel

Tabela 1. Sześciomiesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED] [REDACTED]	23
Tabela 2. 12-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED] [REDACTED]	23
Tabela 3. Sześciomiesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED]	23
Tabela 4. 12-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED]	24
Tabela 5. 18-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED] [REDACTED]	24
Tabela 6. 24-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED] [REDACTED]	24
Tabela 7. 30-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED] [REDACTED]	25
Tabela 8. 36-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED] [REDACTED]	25
Tabela 9. 18-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED]	26
Tabela 10. 24-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED]	26
Tabela 11. 30-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED]	26
Tabela 12. 36-miesięczne prawdopodobieństwo przejścia [REDACTED]	27
Tabela 13 Walidacja przechodzenia do stanu ESRD – dane literaturowe vs wynik modelu	28
Tabela 14. Prawdopodobieństwo przejścia w stanie CKD 1-3a, wszystkie terapie	29
Tabela 15. Prawdopodobieństwo przejścia w stadiach CKD 3b-4, wszystkie terapie.....	30

Tabela 16. Prawdopodobieństwo przejścia w stadiach CKD 5, wszystkie terapie.....	31
Tabela 17. Wyniki NMA dla punktu CR.....	32
Tabela 18. Wyniki NMA dla punktu PR.....	32
Tabela 19. Wartości AIC i BIC dla ekstrapolacji TTD.....	38
Tabela 20. Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej.....	41
Tabela 21. Wartości obniżki użyteczności związane z działaniami niepożądanymi.....	42
Tabela 22. Dawkowanie leków uwzględnionych w niniejszej analizie.....	46
Tabela 23. Charakterystyka kosztowa leku Lupkynis®.....	48
Tabela 24. Koszty substancji uwzględnionych w analizie (PLN).....	48
Tabela 25. Częstość stosowania świadczeń w zależności od stanu zdrowia.....	49
Tabela 26. Koszty dodatkowych świadczeń (PLN).....	50
Tabela 27. Koszt leczenia po przeszczepieniu nerki w perspektywie NFZ oraz wspólnej.....	52
Tabela 28. Koszty monitorowania przed i po przeszczepieniu.....	52
Tabela 29. Hospitalizacje dotyczące leczenia powikłań po przeszczepieniu.....	52
Tabela 30. Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce w latach 2000-2018....	54
Tabela 31. Koszty związane z leczeniem po przeszczepieniu nerki uwzględnione w analizie podstawowej w perspektywie płatnika publicznego.....	55
Tabela 32. [REDACTED].....	57
Tabela 33. Koszty zdarzeń niepożądanych.....	58
Tabela 34. Koszt leczenia anemii (PLN).....	59

Tabela 35 Koszt leczenia z zastosowaniem czynników stymulujących granulopoezę (PLN)	60
Tabela 36 Podsumowanie kosztów leczenia neutropenii (PLN)	60
Tabela 37 Koszt leczenia infestacji i infekcji (PLN)	61
Tabela 38 Koszt leczenia zapalenia oskrzeli (PLN)	63
Tabela 39. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	64
Tabela 40. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatorów	69
Tabela 41. Inkrementalne wartości QALY, kosztów, inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności oraz ceny progowe leku	70
Tabela 42. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z MMF	73
Tabela 43. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z L-CYC	73
Tabela 44. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z H-CYC	74
Tabela 45. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z TAC+MMF	74
Tabela 46. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego	76
Tabela 47. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs L-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego	80

Tabela 48. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs H-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego.....	84
Tabela 49. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs TAC+MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie płatnika publicznego.....	88
Tabela 50. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej	92
Tabela 51. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs L-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej.....	96
Tabela 52. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs H-CYC w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej.....	100
Tabela 53. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania woklosporyny vs TAC+MMF w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy –w perspektywie wspólnej.....	104
Tabela 54. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla MMF w perspektywie płatnika publicznego	108
Tabela 55. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla L-CYC w perspektywie płatnika publicznego	109
Tabela 56. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla H-CYC w perspektywie płatnika publicznego	109

Tabela 57. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości dla TAC+MMF w perspektywie płatnika publicznego	109
Tabela 58. Wyniki walidacji wewnętrznej dla MMF perspektywa NFZ.....	117
Tabela 59. Wyniki walidacji wewnętrznej dla L-CYC perspektywa NFZ.....	117
Tabela 60. Wyniki walidacji wewnętrznej dla H-CYC perspektywa NFZ	118
Tabela 61. Wyniki walidacji wewnętrznej dla TAC+MMF perspektywa NFZ	118
Tabela 62. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	125
Tabela 63. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	128
Tabela 64. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyte w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych	129
Tabela 65. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	132

17. Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej.....	21
Rysunek 2. [REDACTED].....	35
Rysunek 3. [REDACTED].....	36
Rysunek 4. [REDACTED].....	37
Rysunek 5. Krzywe TTD [REDACTED].....	38
Rysunek 6. [REDACTED].....	110
Rysunek 7. [REDACTED].....	111
Rysunek 8. [REDACTED].....	112
Rysunek 9. [REDACTED].....	113
Rysunek 10. [REDACTED].....	114
Rysunek 11. [REDACTED].....	114
Rysunek 12. [REDACTED].....	115
Rysunek 13. [REDACTED].....	115
Rysunek 14. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	126

Rysunek 15. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą.....130

18. Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AE Forxiga	Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem 19 AW OT.423.0.4.2023 Forxiga AE REOPTR.pdf (aotm.gov.pl)
AE Levemir	Levemir® (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 - analiza ekonomiczna do zlecenia nr 176/2014 AOTMiT https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf (data dostępu: 05.06.2023)
Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018	Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Rutkowski P, Korejwo G, Jagodziński P, Przygoda J, Lewandowska D, Czerwiński J, Kamiński A, Gellert R. Raport Aktualny stan dializoterapii w Polsce – 2018. Nefrol. dial. pol. 2019, 23, 113-122
Analiza kliniczna	Lupkynis® (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V) – analiza kliniczna, MAHTA, Warszawa 2023
Analiza problemu decyzyjnego	Lupkynis® (woklosporyna) w leczeniu czynnej nefropatii toczniowej klasy III, IV lub V (w tym klasy mieszanej III/V i IV/V) – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
Ara i Brazier 2011	Ara R, Brazier JE. Using Health State Utility Values from the General Population to Approximate Baselines in Decision Analytic Models when Condition-Specific Data are Not Available. Value in Health. 2011
AURORA 1	Rovin, B. H., Teng, Y. O., Ginzler, E. M., Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 397(10289), 2070-2080
AURORA 2 [ab_Saxena 2022, Saxena 2022_poster]	Saxena A., Teng Y. K. O., Collins C. i in., POS0186 VOCLOSPORIN FOR LUPUS NEPHRITIS: RESULTS OF THE TWO-YEAR AURORA 2 CONTINUATION STUDY, Annals of the Rheumatic Diseases 2022 ;81:325 Saxena A., Teng Y. K. O., Collins C., i in., Voclosporin for Lupus Nephritis: Results of the Two-Year AURORA 2 Continuation Study, EULAR Congress 2022
Beusterien 210	Beusterien, K. M., Davies, J., Leach, M.,. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. Health and quality of life outcomes, 8(1), 1-9.
ChPL Lupkynis®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lupkynis®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lupkynis-epar-product-information_pl.pdf , (data dostępu: 14.03.2023 r.)
Ciałkowska-Rysz 2018	Ciałkowska-Rysz A., <i>Kto i kiedy powinien być objęty badaniem paliatywną?</i> 2018
CSR AURORA 1	Final Clinical Study Report – AUR-VCS-2016-01 (AURORA 1), 2020
CSR AURORA 2	Final Clinical Study Report – AUR-VCS-2016-02 (AURORA 2), 2022
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy w zakresie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii lekowej oraz modeli
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> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Doyle 2008	Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 62,374-380.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Drummond 2003	Drummond M., <i>Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia</i> , Gdańsk 2003, rozdział 8 str. 260-264
EULAR / ERA-EDTA	Fanouriakis, A., Kostopoulou, M., Cheema I in., 2019 update of the joint European league against rheumatism and European renal association–European Dialysis and transplant association (EULAR/ERA–EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. <i>Annals of the rheumatic diseases</i> , 2020, 79(6)
Gisca 2021	Gisca E, Duarte L, Farinha F, Isenberg DA. Assessing outcomes in a lupus nephritis cohort over a 40-year period. <i>Rheumatology</i> . 2021;60(4):1814-1822
Hudgens 2016	Hudgens S, Briggs A, Forsythe A, A Method of Deriving Estimates of Health State Utilities for Patients With Metastatic Breast Cancer. <i>Journal of Clinical Pathways</i> . 2016;2(5):39-45.
Jesky 2016	Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. <i>PLoS One</i> . 2016 2016;11(11):e0165675. doi:10.1371/journal.pone.0165675
KDIGO 2024	Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO 2024 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE MANAGEMENT OF LUPUS NEPHRITIS, <i>Kidney International</i> 2024; 105 (Suppl 1S), S1–S69
Kim 2019	Kim, S., Reen Ooi, A. Y., Stephens, T., Cost-effectiveness of tacrolimus for the treatment of moderate-to-severe lupus nephritis in China. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> , 8(13), 1125-1141.
Klimczak 2017	Klimczak D., Leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu nerki, <i>Przegląd Urologiczny</i> 2017/2 (102) http://www.przegląd-urologiczny.pl/artykul.php?3122
Lee 2005	Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2005/11// 2005;21(11):1777-1783. doi:10.1185/030079905X65277
Liu 2015	Liu Z, Zhang H, Liu Z, i in., Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. <i>Ann Intern Med</i> . 2015 Jan 6;162(1):18-26.
Mehra 2018	Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, I in., Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. <i>Rheumatol Int</i> . 2018 Apr;38(4):557-568
Nafees 2008	Nafees, B., Stafford, M., Gavriel, S., Health state utilities for non small cell lung cancer. <i>Health and quality of life outcomes</i> , 6(1), 1-15.
NICE 2022	National Institute for Health and Clinical Excellence. Voclosporin with immunosuppressive therapies for treating lupus nephritis [ID3962] - Committee Papers 2022
NICE DSU	Ara R, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models.; 2011. Latimer N. NICE DSU Technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011.
NICE TA250	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2012). NICE Technology Appraisal 250. Eribulin for the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer. https://www.nice.org.uk/guidance/ta250

Publikacja/Źródło danych	Referencje
NICE TA306	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2014). NICE Technology Appraisal 306. Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma. https://www.nice.org.uk/guidance/ta306
NICE TA316	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2014). NICE Technology Appraisal 316. Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. https://www.nice.org.uk/guidance/ta316
NICE TA359	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2015). NICE Technology Appraisal 359. Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia. https://www.nice.org.uk/guidance/ta359
NICE TA370	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2015). NICE Technology Appraisal 370. Bortezomib for previously untreated mantle cell lymphoma. https://www.nice.org.uk/guidance/ta370
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisals. 2008
Ntatsaki 2018	Ntatsaki E, Velo-Garcia A, Vassiliou VS, Salama AD, Isenberg DA. Impact of pre-transplant time on dialysis on survival in patients with lupus nephritis. <i>Clinical Rheumatology</i> . 2018;37(9):2399-2404
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021
Orlewska 1999	Orlewska E., <i>Podstawy farmakoekonomiki</i> , Warszawa 1999, str. 180-192
Palmer 2004	Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lamotte M, Rodby RA, Bilous RW. An economic evaluation of the Irbesartan in Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) in a UK setting. <i>J Hum Hypertens</i> . 2004/10// 2004;18(10):733-738. doi:10.1038/sj.jhh.1001729
Rowen 2009	Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2009/12// 2009;7(1):27. doi:10.1186/1477-7525-7-27
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sprawozdanie NFZ	Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za pierwsze półrocze 2022 roku
Statystyki JGP	Strona internetowa NFZ będąca katalogiem grup JGP: https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a (data dostępu: 22.11.2022 r.)
Stavern 2001	Stavem, K., Bjørnæs, H., & Lossius, M. I. Properties of the 15D and EQ-5D utility measures in a community sample of people with epilepsy. <i>Epilepsy research</i> , 44(2-3), 179-189.
Sugrue 2019	Sugrue DM, Ward T, Rai S, McEwan P, van Haalen HGM. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2019/12// 2019;37(12):1451-1468. doi:10.1007/s40273-019-00835-z
Swinburn 2010	Swinburn, P., Lloyd, A., Nathan, P. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. <i>Current Medical Research and Opinion</i> , 26(5), 1091-1096.

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Tablice trwania życia	Główny Urząd Statystyczny, <i>Trwanie życia w 2020 r.</i> , https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2020-roku,2,15.html (data dostępu: 22.11.2022 r.)
Tektonidou 2016	Tektonidou MG, Dasgupta A, Ward MM. Risk of End-Stage Renal Disease in Patients With Lupus Nephritis, 1971-2015: A Systematic Review and BaTakian Meta-Analysis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016/06// 2016;68(6):1432-1441. doi:10.1002/art.39594
Tolley 2013	Tolley, K., Goad, C., Yi, Y., Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. <i>The European Journal of Health Economics</i> , 14(5), 749-759.
Tselios 2020	Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Advanced chronic kidney disease in lupus nephritis: is dialysis inevitable? <i>The Journal of rheumatology.</i> 2020;47(9):1366-1373
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
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
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2023 r.
Wytoczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytoczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie 142/2023/DSOZ z dnia 2 października 2023 r. w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie psychiatryczne	Zarządzenie Nr 74/2023/DSOZ Prezesa NFZ zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień