



Kinpeygo[®] (mikronizowany budesonid, 120 kapsułek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu $UPCR \geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego

ANALIZA EKONOMICZNA



Kraków, lipiec 2024

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY EKONOMICZNEJ

Analizę ekonomiczną opracowało (nazwa firmy, dane kontaktowe)	Centrum HTA Sp. z o.o. Os. Mozarta 1/29, 31 - 232 Kraków e-mail: centrumhta@centrumhta.com telefon: 0 607 345 792	
Autorzy analizy ekonomicznej	Imię i nazwisko	Wkład pracy
Analiza ekonomiczna została wykonana na zlecenie i sfinansowana przez (nazwa firmy, dane kontaktowe)	STADA Pharm Sp. z o.o. Krakowiaków 44 02-255 Warszawa	
Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów innych niż wynikających z prowadzonej działalności Centrum HTA	

SPIS TREŚCI

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU	4
STRESZCZENIE	6
1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ	13
2. PROBLEM DECYZYJNY	13
2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA	15
2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE	16
2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ	21
2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH	22
3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ	27
3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA	27
3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA	28
3.3. HORYZONT CZASOWY	28
3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ	30
3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH	32
3.6. OCENA KOSZTÓW	50
3.7. DYSKONTOWANIE	63
3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	64
3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ	66
4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ	71
4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ	71
4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	75
5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY	84
6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA	84
6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA	84
6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ	84
6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA	86
7. DYSKUSJA	86
8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE	87
9. BIBLIOGRAFIA	88
10. SPIS TABEL	92
11. SPIS RYSUNKÓW	93
12. ANEKS	94
12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI	94
12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH	99
12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI	107
12.4. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE	112
12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY	115

INDEKS AKRONIMÓW I SKRÓTÓW WYKORZYSTYWANYCH W OPRACOWANIU

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
AIC	ang. <i>Akaike Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Akaike'a
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIA	ang. <i>Budget Impact Analysis</i> ; Analiza wpływu na budżet
BIC	ang. <i>Bayesian Information Criterion</i> ; Kryterium informacyjne Bayes'a
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsze dostępne leczenie wspomagające
CEA	ang. <i>Cost-Effectiveness Analysis</i> ; Analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CKD	ang. <i>Chronic Kidney Disease</i> ; Przewlekła choroba nerek
DSA	ang. <i>Deterministic Sensitivity Analysis</i> ; Deterministyczna analiza wrażliwości (tu: jedno- i wielokierunkowa analiza wrażliwości i analiza scenariuszowa)
eGFR	ang. <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> ; Szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej
HR	ang. Hazard Ratio; Hazard względny, współczynnik ryzyka, wskaźnik ryzyka
ICD-10	ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision</i> ; Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersja 10.
ICUR	ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
IgA	ang. Immunoglobulin A; Immunoglobulina A
IgAN	ang. Immunoglobulin A Nephropathy; Nefropatia IgA
LCI	ang. <i>Lower Confidence Interval</i> ; Dolna granica przedziału ufności
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Brytyjski Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa płatnika publicznego, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia i Ministra Zdrowia)
Perspektywa wspólna	Perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (perspektywa płatnika za świadczenia medyczne)
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, porównanie, wynik
PSA	ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> ; Probabilistyczna analiza wrażliwości
QALY	ang. <i>Quality-Adjusted Life Years</i> ; Lata życia skorygowane o jakość

Akronim / skrót	Interpretacja (pełna nazwa)
RSS	ang. <i>Risk Sharing Scheme</i> ; Porozumienie podziału ryzyka
SoC	ang. <i>Standard of Care</i> ; Standardowa opieka medyczna
UCI	ang. <i>Upper Confidence Interval</i> ; Górna granica przedziału ufności

STRESZCZENIE

CEL ANALIZY

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez ≥ 3 miesiące, w ramach programu lekowego.

METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA (ang. *Immunoglobulin A Nephropathy*, IgAN), u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 16 mg/d (4 kaps./d) przez okres 9 miesięcy oraz 8 mg/d (2 kaps./d) przez dodatkowe 2 tygodnie (I);
- wnioskowaną technologię (stosowaną łącznie ze standardową opieką) porównano ze:
 - standardową opieką (ang. *Standard of Care*, SoC) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care*, BSC) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania NefIgArd Nef-301 z dawkowaniem określonym na poziomie maksymalnej dawki nieskutecznego leczenia (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II) oraz w zdefiniowanej dawce dobowej wg WHO [33]. Mając na uwadze niedawne objęcie refundacją wśród części pacjentów z analizowanej populacji (od 1 stycznia 2024 roku), dapagliflozyna została również uwzględniona w ramach SoC wśród pacjentów z szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*; eGFR) poniżej 60 ml/min./1,73 m²;
 - standardową opieką połączoną z niezarejestrowanym i w części nier refundowanym, ale stosowanym w praktyce klinicznej schematem podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych – uwzględniono 6-miesięczny schemat Pozzi, zakładający dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/d przez trzy dni miesiąca 1, 3 i 5 oraz prednizolonu doustnie w dawce 0,5 mg na kg m.c. co drugi dzień (C);
- opierając się na wynikach Analizy klinicznej [41] w opracowaniu uwzględniono różnice między wnioskowaną technologią a komparatorami w zakresie: wpływu na tempo pogorszenia choroby mierzonej przy pomocy eGFR i wynikającą z tego poprawą lub pogorszeniem stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek (ang. *Chronic Kidney Disease*; CKD) w zakresie CKD1 – CKD4, zależnego od docelowego poziomu eGFR tempa progresji choroby do schyłkowej niewydolności nerek (CKD5) oraz ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych związanych z oceną profilu bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Dla porównania z samą opieką standardową uwzględniono najnowsze wyniki badania klinicznego NefIgArd Nef-301 (część B badania) oraz wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii ze stosowaniem kortykosteroidów

ogólnoustrojowych przeprowadzonym na podstawie wyników badania NefIgArd Nef-301 i wyników badania STOP-IgAN [41] (O);

- wyniki niniejszej analizy ekonomicznej zaprezentowano pod postacią: zdyskontowanych lat życia skorygowanych o jakość (ang. *Quality-Adjusted Life Years*, QALY), zdyskontowanego kosztu całkowitego, wyodrębnionych składowych kosztu całkowitego, inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*, ICUR) oraz cen progowych ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

[REDACTED]

Wnioskowana technologia jest lekiem hybrydowym, co oznacza, że zawiera substancje czynną (budezonid) dostępną również w innych lekach (np. Entocort®), ale sposób dostarczenia tego leku do miejsca jego działania w organizmie pacjenta oraz grupa docelowa pacjentów mogących z tego leku korzystać stanowi o innowacyjności wnioskowanej technologii. Na tej podstawie wnioskowana technologia uzyskała status leku sierocego – aktualnie jedyne zarejestrowane postępowania farmakologiczne wśród chorych na nefropatię IgA [57].

W opracowaniu założono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej, co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30] (brak alternatywy terapeutycznej dla wnioskowanej technologii; brak refundacji leczenia wśród pacjentów z analizowanej populacji [37]).

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie jako lek stosowany w programie lekowym.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii (Kinpeygo®). [REDACTED]

Koszt pozostałych leków określono na poziomie średniego kosztu refundowanych leków w Polsce [37], ważonego rynkiem sprzedaży [71].

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania leku Kinpeygo® – docelowo jedynie kilku pacjentów może uzyskać ratunkowy dostęp do tej technologii z środków finansowych Funduszu Medycznego (RDTL). Tym samym w ramach analizy uwzględniono jako komparatory opiekę standardową z lub bez podawania długotrwałego kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego badań klinicznych [41]. Uwzględniono dostępne dane kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z samą opieką standardową (placebo) – badanie NefIgArd Nef-301 (część B badania) oraz wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii z ogólnoustrojowymi kortykosteroidami na podstawie wyników badania NefIgArd Nef-301 i wyników badania STOP-IgAN.

Analiza ekonomiczna uwzględniała dane z badania NefIgArd Nef-301. Kryteria kwalifikacji do badania NefIgArd Nef-301 obejmowały pacjentów z UPCR $\geq 0,8$ g/g lub białkomoczem ≥ 1 g/dzień. Niemniej jednak uwzględnione wyniki badania NefIgArd Nef-301 opierały się na charakterystykach pacjentów i danych klinicznych z tego badania wyłącznie wśród pacjentów z UPCR $\geq 1,5$ g/g.

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotektoryjnego. Analiza ekonomiczna.



W badaniu dotyczącym kortykosteroidów ogólnoustrojowych (STOP-IgAN [85], [86]) uwzględniono zarówno schemat Pozzi (wśród pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²; dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/d przez trzy dni miesiąca 1, 3 i 5 oraz prednizolonu doustnie w dawce 0,5 mg na kg m.c. co drugi dzień przez 6 miesięcy) jak i immunosupresję z wykorzystaniem cyklofosfamidu i azotiopyryny (wśród pacjentów z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Niemniej jednak z uwagi na sporadyczne wykorzystanie immunosupresji w Polsce (opinia 4 czołowych ekspertów klinicznych z Polski [por. arkusz „PL_experts” modelu] oraz opinia Konsultanta Krajowego przedstawiona w [73]) oraz brak możliwości porównania skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych w schemacie Pozzi [41] w analizie podstawowej przyjęto wykorzystanie schematu Pozzi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji.

Brakuje wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Zidentyfikowane badania kliniczne (STOP-IgAN [85], [86] oraz TESTING [86]) wskazują na bardzo niekorzystny profil bezpieczeństwa stosowania tych leków wśród pacjentów z nefropatią IgA. Z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa przy przedłużonym podawaniu oraz niepewnej skuteczności stosowanie kortykosteroidów jest stopniowo ograniczane, zarówno w Polsce, jak i w innych państwach Europy (np. w Wielkiej Brytanii [52]).

Co więcej, dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania kortykosteroidów ogólnoustrojowych wśród pacjentów z analizowanej populacji możliwe są do uwzględnienia w ramach niniejszego modelu w ograniczony sposób – tylko na podstawie średniej wartości eGFR osiąganey po leczeniu. Wyniki porównania pośredniego, na których opierał się niniejszy model wskazują dodatkowo, że leczenie kortykosteroidami ogólnoustrojowymi nie jest związane z istotną poprawą eGFR w odniesieniu do standardowej opieki (brak dodatkowego efektu pod względem aspektu będącego głównym czynnikiem prognostycznym pacjentów z analizowanej populacji) [41], [52].

Wprawdzie eksperci kliniczni wskazali zastosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych u większości pacjentów, u których nie ma przeciwwskazań (wszystkich pacjentów wg ekspertów; por. arkusz „PL_experts” modelu); fakt wykorzystania kortykosteroidów ogólnoustrojowych we wnioskowanym wskazaniu wynika z braku jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej w chwili obecnej w Polsce.

W opracowaniu uwzględniono wykazany w ramach badań klinicznych korzystny wpływ wnioskowanej technologii na poziom eGFR w okresie od rozpoczęcia leczenia do zakończenia 2-letniego okresu obserwacji (konserwatywne podejście ze względu na dostępność danych klinicznych). Uwzględniono wyniki populacji niezależnie od otrzymanego leczenia, co oznacza, że uwzględnione efekty dotyczą chorych rozpoczynających leczenie i ich wysokość nie zależy od tego czy chory leczenie to kontynuuje.

Również w przypadku kortykosteroidów uwzględniono okres manifestacji dodatkowego efektu klinicznego na poziomie 2 lat.

Mając na uwadze zapisy Charakterystyki produktu leczniczego Kinpeygo [57], w opracowaniu uwzględniono możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia wnioskowaną technologią. Z uwagi na ograniczone informacje kliniczne, zgodnie z założeniami modelu brytyjskiego [52] uwzględniono dwa kursy leczenia, przy czym drugi kurs leczenia uwzględniono wyłącznie u pacjentów, którzy w momencie jego rozpoczęcia spełniają kryteria włączania do proponowanego programu lekowego (CKD 1 – 3b) oraz zakończenie poprzedniego 9-miesięcznego kursu terapii wnioskowaną technologią (przyjęto skuteczność kolejnego kursu leczenia na poziomie 90% skuteczności pierwszego [52]). W analizie wrażliwości testowano uwzględnienie od 1 do 3 kursów terapii na pacjenta.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej; perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 58”, w ramach którego uwzględniono potencjalne dopłaty pacjentów do leków wydawanych w aptece, spowodował zmianę wyników analizy o 0,2% – 0,7% względem analizy podstawowej).

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich (model wykorzystany m.in. w Wielkiej Brytanii [52]). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Zestawiono koszty i konsekwencje stosowania porównywanych interwencji w dożywnym horyzoncie czasowym. Przeprowadzono analizę inkrementalną z kalkulacją inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności. Określone współczynniki porównano z progiem opłacalności wynoszącym 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021).

Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na:

- obecność randomizowanego badania klinicznego NefIgArd Nef-301 wykazującego przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad refundowaną technologią opcjonalną (kontynuacja opieki standardowej wykorzystującej m.in. stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i/lub antagonistów receptora angiotensyny II);
- brak refundacji wszystkich składowych innej opcjonalnej technologii (kortykosteroidy ogólnoustrojowe stosowane wg schematu Pozzi), która jest w chwili obecnej stosowana u niektórych pacjentów z analizowanej populacji (metyloprednizolon podawany dożylnie może być bezpośrednio refundowany wyłącznie wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [37]).

Tym samym nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, tj. do końca 100 roku życia przez standardowego pacjenta z IgAN (57,6 roku). Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego więcej niż 99,9% pacjentów umiera). Uwzględnione dane dla przeżycia całkowitego nie przewyższyły w żadnej grupie chorych długości życia osób z populacji generalnej Polski, określonej na podstawie tablic trwania życia [46]. W ramach modelowania uwzględniono bazowe ryzyko zgonu na podstawie zaleźnego od wieku i płci ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [46], co zapobiegło potencjalnemu „ogonowaniu” prognoz modelu pod względem przeżycia całkowitego.

Ze względu na fakt, iż w analizie podstawowej zidentyfikowano parametry należące do grona parametrów niepewnych, zbadano ich wpływ na wnioskowanie z analizy. Przeprowadzono analizę wrażliwości jednokierunkową, wielokierunkową oraz wartości skrajnych. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum – maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. W przypadku parametrów, dla których zakres niepewności nie został określony, przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości analizy podstawowej; parametry testowano również w analizie wrażliwości w zakresie $\pm 100\%$ wartości analizy podstawowej (tj. od wartości równej 0 do dwukrotnie wyższej niż w analizie podstawowej).

Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności umożliwiającą ocenę zakresu zmienności punktów końcowych analizy ekonomicznej z wykorzystaniem metod nieparametrycznych.

WYNIKI I WNIOSKI

W ramach modelowania wyników zdrowotnych wykazano, że dodanie produktu leczniczego Kinpeygo® do standardowej opieki medycznej pacjentów z nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g powoduje (wartości niezdyktowane):

- przedłużenie średniej długości życia bez dializ, przeszczepu i CKD 5 (schyłkowa niewydolność nerek) o: 1,709 roku (+30%) względem samej opieki standardowej oraz 1,611 roku (+27%) względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;

- przedłużenie średniej długości życia z CKD <3 o: 0,384 roku (+72%) względem samej opieki standardowej oraz 0,376 roku (+69%) względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g w horyzoncie trwania życia (57,6 roku) jest:

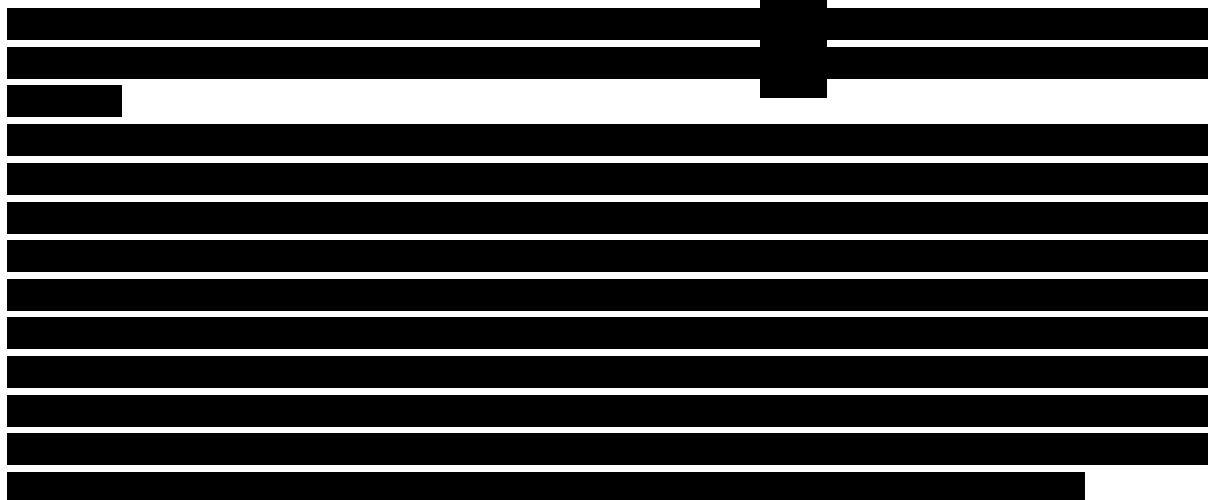
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez dializ, przeszczepu i CKD 5 o: 1,370 roku względem samej opieki standardowej oraz 1,287 roku względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia o: 0,094 roku względem samej opieki standardowej oraz 0,097 roku względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o: 0,372 roku względem samej opieki standardowej oraz 0,354 roku względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;

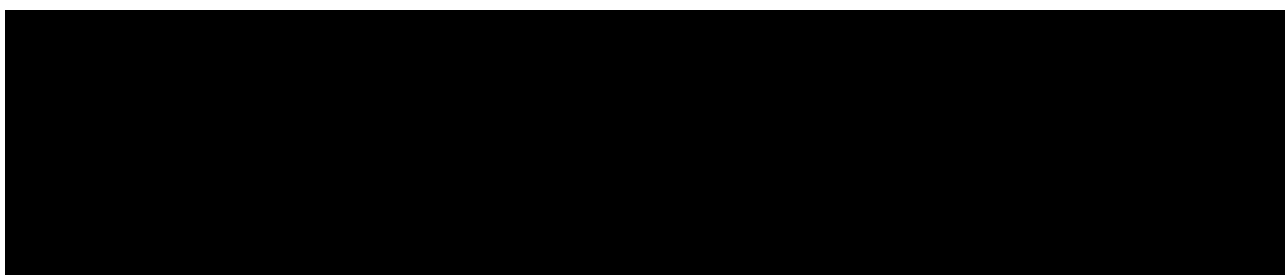
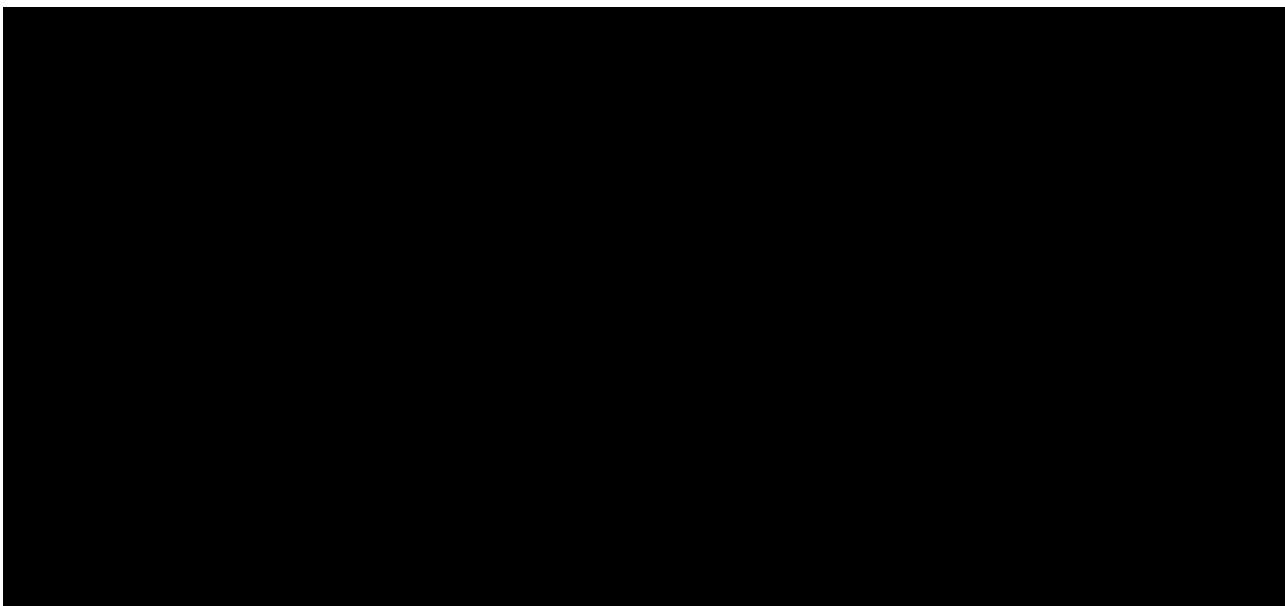
Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności określono na poziomie:

- względem samej opieki standardowej:
 - 661 724 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS;
- względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych:
 - 673 836 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS;

Wszystkie przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były wyższe od przyjętego progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.





Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności, które potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii w kolejnych kursach leczenia, brak wiarygodnych danych klinicznych pozwalających ocenić skuteczność kortykosteroidów ogólnoustrojowych stosowanych u niektórych pacjentów w Polsce (m.in. brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego porównania pośredniego) i ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z IgAN umożliwiającą wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z IgAN, koszt analizowanych stanów klinicznych), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą.

Niemniej jednak ww. ograniczenia dotyczą wszystkich innych zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla leków sierocych.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania leku Kinpeygo® w leczeniu IgAN [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierociego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu IgAN pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu IgAN (Kinpeygo®) powodowało znaczne przedłużenie życia pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z IgAN – zaobserwowano, że stosowanie leku Kinpeygo® wśród pacjentów z IgAN istotnie poprawia rokowania zdrowotne.

Niniejsza analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie leku Kinpeygo® będzie wiązało się z inkrementalnym współczynnikiem kosztów-użyteczności przekraczającym przyjęty próg opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz.

Kinpeygo® (mikronizowany budesonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCr $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotektoryjnego. Analiza ekonomiczna.



883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przekraczają próg opłacalności) stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z IgAN leku Kinpeygo®, czyli leku sierociego nieposiadającego obecnie żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli na uzyskanie lepszych wyników terapii oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

1. CEL ANALIZY EKONOMICZNEJ

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsułek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz, stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g, pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcyjnego tj. maksymalnej tolerowanej lub maksymalnej dozwolonej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonisty receptora angiotensyny (ARB) przez ≥ 3 miesiące, w ramach programu lekowego.

2. PROBLEM DECYZYJNY

Zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) sprecyzowano kontekst niniejszego etapu oceny technologii medycznych. Schemat PICO (ang. *Population, Intervention, Comparison, Outcome*; populacja, interwencja, porównanie, wynik – osobno punkt końcowy badań klinicznych uwzględniony w opracowaniu i punkt końcowy analizy ekonomicznej) [1] niniejszej analizy przedstawia się następująco:

- populację stanowili dorośli pacjenci z pierwotną nefropatią IgA (ang. *Immunoglobulin A Nephropathy, IgAN*), u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g (P);
- wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsułek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 16 mg/d (4 kaps./d) przez okres 9 miesięcy oraz 8 mg/d (2 kaps./d) przez dodatkowe 2 tygodnie (I);
- wnioskowaną technologię (stosowaną łącznie ze standardową opieką) porównano ze:
 - standardową opieką (ang. *Standard of Care, SoC*) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care, BSC*) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania NefIgArd Nef-301 z dawkowaniem określonym na poziomie maksymalnej dawki nieskutecznego leczenia (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II) oraz zdefiniowanej dawce dobowej wg WHO [33]. Mając na uwadze niedawne objęcie refundacją wśród części pacjentów z analizowanej populacji (od 1 stycznia 2024 roku), dapagliflozyna

Przeprowadzona analiza ekonomiczna dotycząca finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzania ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w rozporządzeniu [3].

2.1. SPOSÓB FINANSOWANIA

Przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego wnioskuje o objęcie refundacją produktu leczniczego Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsułek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w ramach części B Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych („Leki dostępne w ramach programu lekowego”) umożliwiając stosowanie wnioskowanej technologii w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g [40].

Wnioskowana technologia zarejestrowana jest wyłącznie do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [57] i nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [37].

Wnioskowana technologia jest lekiem hybrydowym, co oznacza, że zawiera substancje czynną (budezonid) dostępną również w innych lekach (np. Entocort®), ale sposób dostarczenia tego leku do miejsca jego działania w organizmie pacjenta oraz grupa docelowa pacjentów mogących z tego leku korzystać stanowi o innowacyjności wnioskowanej technologii. Na tej podstawie wnioskowana technologia uzyskała status leku sierocego – aktualnie jedyne zarejestrowanego postępowania farmakologicznego wśród chorych na nefropatię IgA [57].

Uznano, że refundacja w nowej grupie zgodna jest z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji [30]. Zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [30] do wspólnej grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową i zbliżony mechanizm działania, przy zastosowaniu następujących kryteriów: tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane, podobnej skuteczności.

Zapisy art. 15 ust. 2 i 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych odnoszą się do porównania nazwy międzynarodowej, mechanizmu działania, drogi podawania, postaci farmaceutycznej i zbieżności wskazań pomiędzy wnioskowaną technologią a technologią obecną w danej grupie, do której rozważane jest wpisanie wnioskowanej technologii.

Wnioskowana technologia ma status leku sierocznego i nie posiada żadnej alternatywy medycznej w leczeniu pacjentów z IgAN. W chwili obecnej nie są refundowane żadne technologie lekowe zarejestrowane do stosowania we wnioskowanym wskazaniu [37]. Lek Forxiga® (*Dapagliflozinum*), który może być wykorzystywany przez niektórych pacjentów z analizowanej populacji (przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii) stanowi składnik standardowej terapii, do której będzie dodawana wnioskowana technologia.

Aspekt ten potwierdzili eksperci kliniczni (por. arkusz „PL_experts” modelu) wskazując, że wnioskowana technologia nie będzie zastępować dapagliflozyny; wnioskowana technologia będzie dodawana do leczenia opartego na dapagliflozynie, która będzie stosowana przewlekłe (bez ograniczeń czasowych).

Zgodnie z art. 14 ustawy o refundacji [30] założono, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi bezpłatnie.



Podsumowanie przedstawionych powyżej aspektów refundacyjnych zamieszczono w Analizie wpływu na system ochrony zdrowia [95].

2.2. PORÓWNYWANE INTERWENCJE

Wnioskowaną technologię stanowiło stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® (mikronizowany budesonid, 120 kapsułek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w dawce zgodnej z Charakterystyką produktu leczniczego [57], tj. 16 mg/d (4 kaps./d) przez okres 9 miesięcy oraz 8 mg/d (2 kaps./d) przez dodatkowe 2 tygodnie zgodnie z protokołem badania NefIgArd Nef-301 i zalecanym schematem dawkowania [57].

Zaproponowany w Charakterystyce produktu leczniczego [57] dodatkowy etap redukcji dawki (2 tygodnie w dawce 4 mg/d tj. 1 kaps./d) uwzględniono w analizie wrażliwości. W analizie podstawowej pominięto ten etap gdyż nie był on uwzględniony w badaniu NefIgArd Nef-301, a zgodnie z opiniami ekspertów z Wielkiej Brytanii [52] w praktyce stosowany będzie tylko jeden etap zredukowanej dawki.

W analizie uwzględniono również względną intensywność dawki (ang. *Relative Dose Intensity*, RDI) z badania NefIgArd Nef-301 (95,73%) mając na uwadze, że niewykorzystane kapsułki (np. podczas

przerwy w leczeniu lub przy leczeniu w zredukowanej dawce z przyczyn zdarzeń niepożądanych) pacjent będzie mógł wykorzystać później, z ewentualnym przesunięciem momentu wydania kolejnych kapsułek. Zgodnie z zasadami realizacji programu lekowego uwzględniono koszt wyłącznie wydanych dawek wnioskowanej technologii. Niemniej jednak mając na uwadze, że pacjenci będą otrzymywać lek do domu, w analizie nie zastosowano korekty połowy cyklu dla kosztu wnioskowanej technologii, skutkiem czego przyjęto rozliczanie zużytych jednostek produktu leczniczego Kinpeygo® z częstotliwością na poziomie długości jednego cyklu, tj. 1 miesiąca; z NFZ rozliczany jest lek wydawany danemu pacjentowi na okres miesięcznego leczenia w zalecanej dawce). Przyjęto tym samym, że wnioskowana technologia będzie wydawana pacjentowi z dokładnością do 1 kapsułki. Oznacza to, że w okresie zredukowanej dawki leku pacjentowi będzie wydana wnioskowana technologia wyłącznie w liczbie kapsułek wystarczającej na ten okres leczenia (pozostałe kapsułki z opakowania mogą być wydane innemu pacjentowi).

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wydawanie pełnych opakowań leku pacjentom, niezależnie od okresu na jaki otrzymują leczenie (np. RDI) czy etapu leczenia (jedno 120-kapsułkowe opakowanie na okres leczenia w zredukowanej dawce).

Odsetek pacjentów kontynuujących leczenie został określony na podstawie danych z badania NefIgArd Nef-301 – uwzględniono dane dotyczące kontynuacji leczenia w pełnej zalecanej dawce (16 mg/d) do końca 9 miesiąca leczenia zgodnie z opisem programu lekowego (rysunek poniżej; w badaniu moment dyskontynuacji leczenia raportowano trochę później u niektórych pacjentów – wariant uwzględniony w analizie wrażliwości).



Ze względu na brak informacji dotyczących odsetka pacjentów, u których w badaniu NefIgArd Nef-301 przeprowadzono leczenie w zredukowanej dawce, w niniejszej analizie przyjęto, że każdy pacjent leczony w 9. miesiącu będzie otrzymywał 2-tygodniowy okres leczenia w zredukowanej dawce.

Przedstawione powyżej dane (ryzyko dyskontynuacji, RDI) dotyczą pełnej populacji badania NefIgArd Nef-301. Niemniej jednak nie należy się spodziewać, że aspekty te będą się różnić w analizowanej populacji [52].

Mając na uwadze zapisy Charakterystyki produktu leczniczego Kinpeygo [57], w opracowaniu uwzględniono możliwość ponownego rozpoczęcia leczenia wnioskowaną technologią. Z uwagi na ograniczone informacje kliniczne, [REDACTED]

Średni okres pomiędzy kursami leczenia został określony na poziomie średniego okresu obserwacji pacjentów włączonych do badań klinicznych dla wnioskowanej technologii (okres między zakończeniem leczenia w badaniu NefIgArd Nef-301 a włączeniem do badania NefIgArd-OLE) – [REDACTED]

W modelu przyjęto, że kolejny kurs leczenia wnioskowaną technologią będzie przebiegał analogicznie do pierwszego (efekty przez 2 lata), [REDACTED]

Wnioskowana technologia nie jest finansowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Zdecydowana większość pacjentów z analizowanej populacji nie ma możliwości stosowania leku Kinpeygo® – docelowo jedynie kilku pacjentów może uzyskać ratunkowy dostęp do tej technologii z środków finansowych Funduszu Medycznego (RDTL).

Poza wnioskowaną technologią aktualnie nie ma zarejestrowanych metod leczenia IgAN. Tym samym w ramach analizy uwzględniono jako komparatory:

- standardową opieką (SoC) uwzględniającą najlepsze dostępne leczenie wspomagające (BSC) oparte przede wszystkim na stosowaniu leków mających działanie objawowe – w analizie uwzględniono leczenie stosowane u większości pacjentów z analizowanej populacji w ramach badania NefIgArd Nef-301 z dawkowaniem określonym na poziomie maksymalnej dawki nieskutecznego leczenia (inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny

II) oraz zdefiniowanej dawce dobowej wg WHO [33]. Mając na uwadze niedawne objęcie refundacją wśród części pacjentów z analizowanej populacji (od 1 stycznia 2024 roku), dapagliflozyna została również uwzględniona w ramach SoC wśród pacjentów z szacunkowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 60 ml/min./1,73 m²;

- standardową opieką połączoną z niezarejestrowanym i w części nier refundowanym (brak refundacji metyloprednizolonu podawanego dożylnie we wnioskowanym wskazaniu) ale stosowanym w praktyce klinicznej długotrwałym schematem podawania kortykosteroidów ogólnoustrojowych – w analizie podstawowej uwzględniono 6-miesięczny schemat Pozzi, zakładający dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/d przez trzy dni miesiąca 1, 3 i 5 oraz prednizolonu doustnie w dawce 0,5 mg na kg m.c. co drugi dzień (C).

Pacjenci w obu ramionach badania NefIgArd Nef-301 podlegali zoptymalizowanej i stabilnej blokadzie RAS, która, jak się zakłada, stanowi zoptymalizowaną opiekę standardową pacjenta z IgAN. Wytyczne kliniczne [40] opisują zoptymalizowaną opiekę standardową jako: monitorowanie ciśnienia krwi z uwzględnieniem maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora konwertazy angiotensyny lub antagonisty receptora angiotensyny II, modyfikację stylu życia oraz profilaktykę wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ww. aspekty uwzględniono jako opiekę standardową (SoC) w niniejszej analizie.

Charakter, dawkę i odsetek wykorzystania poszczególnych leków SoC przedstawiono poniżej.

Tabela 1. Leki uwzględnione w ramach opieki standardowej.

Grupa leków	Lek	Udział grupy*	Udział leku w grupie**	Dobowa dawka [52]	Dawka w cyklu
Dapagliflozyna (założenie; w momencie realizacji badania lek ten nie stanowił standardowej opieki)	Dapagliflozyna			10,0 mg	304,4 mg
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEI)	Ramipryl			10,0 mg	304,4 mg
	Lizynopryl			35,0 mg	1065,3 mg
Antagonisty receptora angiotensyny II (ARB)	Losartan			150,0 mg	4565,6 mg
	Telmisartan			80,0 mg	2435,0 mg
	Walsartan			320,0 mg	9740,0 mg
Inhibitory reduktazy HMG CoA	Atorwastatyna			20,0 mg	608,8 mg
	Lowastatyna			20,0 mg	608,8 mg
	Rozuwastatyna			10,0 mg	304,4 mg
	Symwastatyna			30,0 mg	913,1 mg
Pochodne dihydropirydyny	Amlodypina			5,0 mg	152,2 mg
	Felodypina			5,0 mg	152,2 mg
	Lacydypina			4,0 mg	121,8 mg

Grupa leków	Lek	Udział grupy*	Udział leku w grupie**	Dobowa dawka [52]	Dawka w cyklu
	Nitrendipina			20,0 mg	608,8 mg
Preparaty hamujące wytwarzanie kwasu moczowego	Allopurinol			400,0 mg	12175,0 mg
	Febuksostat			80,0 mg	2435,0 mg
Witamina D i analogi	Kalcytriol			0,001 mg	0,03 mg
Beta-blokery	Bisoprolol			10,0 mg	304,4 mg
	Metoprolol			150,0 mg	4565,6 mg
	Nebivolol			5,0 mg	152,2 mg
Inhibitory pompy protonowej	Esomeprazol			30,0 mg	913,1 mg
	Omeprazol			20,0 mg	608,8 mg
	Pantoprazol			40,0 mg	1217,5 mg
	Lansoprazol			30,0 mg	913,1 mg
Glikokortykosteroidy (krótkotrwałe stosowanie)	Hydrokortyzon			30,0 mg	913,1 mg
	Prednizolon			10,0 mg	304,4 mg
	Prednizon			10,0 mg	304,4 mg
Inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnoustrojowego	Desloratadyna			10,0 mg	304,4 mg
	Loratadyna			10,0 mg	304,4 mg
Antagoniści receptorów alfa-adrenergicznych	Doksazosyna			4,0 mg	121,8 mg
Agoniści receptora imidazolinowego	Moksonidyna			0,3 mg	9,1 mg
Inne leki modyfikujące gospodarkę lipidową	Ezetymib			10,0 mg	304,4 mg
Tiazydy i tiazydopodobne	Indapamid			2,5 mg	76,1 mg

* na podstawie niepublikowanych danych z badania NefIgArd Nef-301 dostarczonych z modelem; ** na podstawie udziału DDD substancji czynnych w okresie styczeń – kwiecień 2024 roku [71].

Przedstawioną farmakoterapię uwzględniono pacjentom z obydwu porównywanych grup i we wszystkich stanach klinicznych z wyjątkiem pacjentów w trakcie dializoterapii oraz pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep nerki.

W badaniu dotyczącym kortykosteroidów ogólnoustrojowych, którego wyniki uwzględniono w modelowaniu (STOP-IgAN [85], [86]) uwzględniono zarówno schemat Pozzi (wśród pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²; dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/d przez trzy dni miesiąca 1, 3 i 5 oraz prednizolonu doustnie w dawce 0,5 mg na kg m.c. co drugi dzień przez 6 miesięcy) jak i immunosupresję z wykorzystaniem cyklofosfamidu i azotiopryny (wśród pacjentów z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²).

Z uwagi na sporadyczne wykorzystanie immunosupresji w Polsce (opinia 4 czołowych ekspertów klinicznych z Polski [por. arkusz „PL_experts” modelu] oraz opinia Konsultanta Krajowego przedstawiona w [73]) w analizie podstawowej przyjęto wykorzystanie schematu Pozzi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji.

Szczegóły dotyczące wnioskowanej technologii i wyboru komparatorów przedstawiono w przeprowadzonej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Analizie problemu decyzyjnego [40].

2.3. CHARAKTERYSTYKA POPULACJI DOCELOWEJ

Zarejestrowane wskazanie do stosowania produktu leczniczego Kinpeygo® obejmuje stosowanie w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram [57].

Wnioskowane wskazanie pokrywa się w pełni z zarejestrowanym wskazaniem, przy czym w programie lekowym zaproponowano szczegółowe kryteria włączenia do leczenia wnioskowaną technologią, zgodne z charakterystyką pacjentów włączanych do badania NefIgArd Nef-301 oraz charakterem populacji docelowej, w której wnioskowana technologia będzie wykorzystywana (eGFR od 35 ml/min/1,73 m², czyli w przybliżeniu z chorobą ocenianą na CKD 1 – CKD 3b).

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z uwzględnieniem dostępnych danych klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z samą opieką standardową (placebo) – badania NefIgArd Nef-301 (część B badania).

Kryteria kwalifikacji do badania NefIgArd NEF-301 obejmowały pacjentów z UPCR $\geq 0,8$ g/g lub białkomoczem ≥ 1 g/dzień. Niemniej jednak uwzględnione wyniki badania NefIgArd Nef-301 opierały się na charakterystykach pacjentów i danych klinicznych z tego badania wyłącznie wśród pacjentów z UPCR $\geq 1,5$ g/g (subpopulacja pacjentów wyodrębniona z całej populacji badania w ramach przygotowania modelu oryginalnego [52]).

W opracowaniu uwzględniono charakterystyki i wyniki zdrowotne pacjentów zgodne z założeniami i wynikami modelu ekonomicznego Wnioskodawcy [52].

Uwzględniono przede wszystkim dane dotyczące uczestników badania rejestracyjnego o akronimie NefIgArd NEF-301.

Mając na uwadze międzynarodowy charakter ww. badań można uznać, że dane z tych badań odzwierciedlają charakter docelowej populacji dla wnioskowanej technologii w Polsce. Co więcej autorzy modelu oryginalnego [52] dokonali pozytywnej walidacji charakterystyk pacjentów z UPCR $\geq 1,5$ g/g włączonych do badania NefIgArd NEF-301 na podstawie charakterystyk pacjentów uwzględnionych w

rejestrze UK RaDaR [75] ([REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Charakterystyki pacjentów wpływające na wyniki analizy przedstawiono poniżej.

Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.

	Wartość	Źródło
Wiek, lata	[REDACTED]	NefIgArd Nef-301 część B (UPCR $\geq 1,5$ g/g)
% kobiet	[REDACTED]	NefIgArd Nef-301 część B (UPCR $\geq 1,5$ g/g)
Masa ciała, kg	[REDACTED]	NefIgArd Nef-301 część B (UPCR $\geq 1,5$ g/g)
Dystrybucja stanów CKD w punkcie początkowym	CKD 1	NefIgArd Nef-301 część A (UPCR $\geq 1,5$ g/g)
	CKD 2	
	CKD 3a	
	CKD 3b	
	CKD 4	

2.4. UWZGLĘDNIONE EFEKTY ZDROWOTNE I WYBÓR ŹRÓDEŁ DANYCH KLINICZNYCH

Nefropatia IgA (IgAN) jest chorobą nerek, która prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek poprzez gromadzenie się złogów białka IgA powodujących stan zapalny, który uszkadza tkanki nerkowe. Dowody naukowe z praktyki klinicznej (dane rejestru UK RaDaR [75]) wskazuje, że bardziej zaawansowany białkomocz (wyższe UPCR) wiąże się z gorszym przeżyciem pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z chorobą (w tym schyłkowej niewydolności nerek). Pacjenci z UPCR od 0,88 do 1,76 g/g mieli 10-letnie przeżycie na poziomie 40%, a pacjenci z UPCR $\geq 1,76$ g/g – na poziomie 15% [75].

Niemniejsza analiza dotyczy pacjentów z niekorzystnym rokowaniem – pacjentów z UPCR $\geq 1,5$ g/g.

Na podstawie wyników przeprowadzonego przez Centrum HTA Sp. z o. o. przeglądu systematycznego badań klinicznych i opracowań wtórnych [41] ustalono, że stosowanie leku Kinpeygo® wiąże się poprawą wyników zdrowotnych pacjentów z IgAN względem rozpatrywanych komparatorów.

Głównym źródłem informacji na temat skuteczności wnioskowanej technologii było badanie kliniczne o akronimie NefIgArd NEF-301 oraz porównanie wyników zdrowotnych pacjentów biorących udział w badaniu NefIgArd NEF-301 z wynikami zdrowotnymi korytkosteroidów ogólnoustrojowych (badanie STOP-IgAN [85], [86]) [41]. Uwzględniono dostępne dane kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania wnioskowanej technologii z samą opieką standardową (placebo) – badanie NefIgArd Nef-301 (część B badania) oraz wyniki porównania pośredniego wnioskowanej technologii z ogólnoustrojowymi korytkosteroidami na podstawie wyników badania NefIgArd Nef-301 i wyników badania STOP-IgAN.

Analiza ekonomiczna uwzględniała dane pacjentów z badania NefIgArd Nef-301. Kryteria kwalifikacji do badania NefIgArd NEF-301 obejmowały pacjentów z UPCR $\geq 0,8$ g/g lub białkomoczem ≥ 1 g/dzień. Niemniej jednak uwzględnione wyniki badania NefIgArd Nef-301 opierały się na charakterystykach pacjentów i danych klinicznych z tego badania wyłącznie wśród pacjentów z UPCR $\geq 1,5$ g/g.

W badaniu dotyczącym korytkosteroidów ogólnoustrojowych (STOP-IgAN [85], [86]) uwzględniono zarówno schemat Pozzi (wśród pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²; dożylnie podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/d przez trzy dni miesiąca 1, 3 i 5 oraz prednizolonu doustnie w dawce 0,5 mg na kg m.c. co drugi dzień przez 6 miesięcy) jak i immunosupresję z wykorzystaniem cyklofosfamidu i azotiopryny (wśród pacjentów z eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Niemniej jednak z uwagi na sporadyczne wykorzystanie immunosupresji w Polsce (opinia 4 czołowych ekspertów klinicznych z Polski [por. arkusz „PL_experts” modelu] oraz opinia Konsultanta Krajowego przedstawiona w [73]) oraz brak możliwości porównania skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii względem korytkosteroidów ogólnoustrojowych w schemacie Pozzi [41] w analizie podstawowej przyjęto wykorzystanie schematu Pozzi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji.

Brakuje wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność stosowania korytkosteroidów ogólnoustrojowych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Zidentyfikowane badania kliniczne (STOP-IgAN [85], [86] oraz TESTING [86]) wskazują na bardzo niekorzystny profil bezpieczeństwa stosowania tych leków wśród pacjentów z nefropatią IgA. Z powodu niekorzystnego profilu bezpieczeństwa przy przedłużonym podawaniu oraz niepewnej skuteczności stosowanie korytkosteroidów jest stopniowo ograniczane, zarówno w Polsce, jak i w innych państwach Europy (np. w Wielkiej Brytanii [52]).

Co więcej, dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania korytkosteroidów ogólnoustrojowych wśród pacjentów z analizowanej populacji możliwe są do uwzględnienia w ramach niniejszego modelu w ograniczony sposób – tylko na podstawie średniej wartości eGFR osiągananej po leczeniu. Wyniki porównania pośredniego na których opierał się niniejszy model wskazują dodatkowo, że leczenie

kortykosteroidami ogólnoustrojowymi nie jest związane z istotną poprawą eGFR w odniesieniu do standardowej opieki (brak dodatkowego efektu pod względem aspektu będącego głównym czynnikiem prognostycznym pacjentów z analizowanej populacji) [41], [52].

Eksperti kliniczni wskazali zastosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych u większości pacjentów, u których nie ma przeciwwskazań ([REDACTED] wszystkich pacjentów wg ekspertów; por. arkusz „PL_experts” modelu); fakt wykorzystania kortykosteroidów ogólnoustrojowych we wnioskowanym wskazaniu wynika z braku jakiegokolwiek alternatywy terapeutycznej w chwili obecnej w Polsce.

W opracowaniu uwzględniono wykazany w ramach badań klinicznych korzystny wpływ wnioskowanej technologii na poziom eGFR w okresie od rozpoczęcia leczenia do zakończenia 2-letniego okresu obserwacji (konserwatywne podejście ze względu na dostępność danych klinicznych). Uwzględniono wyniki populacji niezależnie od otrzymanego leczenia, co oznacza, że uwzględnione efekty dotyczą chorych rozpoczynających leczenie i ich wysokość nie zależy od tego czy chory leczenie to kontynuuje. Również w przypadku kortykosteroidów uwzględniono okres manifestacji dodatkowego efektu klinicznego na poziomie 2 lat.

Mając na uwadze charakter analizowanego schorzenia (choroba rzadka) i wynikającą z tego organiczną dostępność danych klinicznych umożliwiającą przeprowadzenie w pełni wiarygodnego modelowania w ramach niniejszej analizy uwzględniono szereg osobnych źródeł informacji do parametryzacji modelu. Niektóre aspekty modelowania określono na podstawie dostępnych autorom modelu oryginalnego danych pacjentów z rejestru UK RaDaR.

Korzyści kliniczne zastosowania wnioskowanej technologii modelowano przede wszystkim jako efekt zależny od eGFR. Na podstawie danych eGFR pacjentów włączonych do badania NefIgArd Nef-301 określono macierze przejść między stanami CKD w zakresie od CKD 1 do CKD 4.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W celu kalkulacji zależnego od eGFR HR-u uwzględniono dane dotyczące eGFR z badań NefIgArd Nef-301 i STOP-IgAN [85], [86] oraz wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą Inker 2019 [89].

Korzyści w zakresie ryzyka zgonu po zastosowaniu wnioskowanej technologii lub kortykosteroidów ogólnoustrojowych modelowano pośrednio (wyłącznie jako efekt braku progresji do zaawansowanych stanów przewlekłych chorób nerek). Efekt ten był stosunkowo niewielki, tym samym należy uznać, że wnioskowana technologia poprawia przede wszystkim jakość życia pacjentów przy niewielkim przedłużeniu ich życia.

W analizie podstawowej uwzględniono dapagliflozynę jako składnik opieki standardowej. [REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki porównania pośredniego przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

Przedstawione powyżej wyniki świadczą o wysoce korzystnym wpływie wnioskowanej technologii na poziom eGFR, który jest istotnym czynnikiem predykcyjnym postępu choroby.

Niemniejsza analiza uwzględniała eGFR jako podstawowy parametr, od którego zależna była propagacja pacjentów przez kolejne stany kliniczne modelu. Uwzględnienie tego parametru uzasadniono dotychczasowym postępowaniem w analizach ekonomicznych dotyczących interwencji stosowanych w

leczeniu pacjentów z IgAN. Do ostatnich przykładów takich analiz należy analiza dla dapagliflozyny (np. analiza przygotowana dla warunków polskich [76] oraz analiza przygotowana dla warunków brytyjskich [87]). W modelach dotyczących IgAN stany zdrowotne były w większości definiowane przez kolejne stadia zaawansowania przewlekłych chorób nerek (CKD), które definiowane są w oparciu o poziom eGFR. Pomimo tego, że eGFR był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu NefIgArd Nef-301, a poziom UPCr był pierwszorzędnym punktem końcowym tego badania nie są dostępne w literaturze wiarygodne dane pozwalające przeprowadzić modelowanie w oparciu o UPCr (prawdopodobieństwa przejść między stanami, wagi użyteczności i koszty).

W analizie uwzględniono możliwość występowania zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono zdarzenia niepożądane które zakwalifikowano jako związane z zastosowanym leczeniem oraz które miały potencjalnie istotny wpływ na jakość życia i/lub koszt opieki medycznej nad pacjentem.

Uwzględniono:

- wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 4% pacjentów w dowolnej grupie badania NefIgArd Nef-301 (pełna populacja badania);
- związane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta w dowolnej grupie badania NefIgArd Nef-301 (pełna populacja badania).

Uwzględniono także zdarzenia niepożądane raportowane dla kortykosteroidów [84].

Szczegóły na temat wartości parametrów dotyczących skuteczności porównywanych interwencji przedstawiono w rozdziale 3.5. niniejszego opracowania.

3. METODY PRZEPROWADZENIA ANALIZY EKONOMICZNEJ

3.1. STRATEGIA ANALITYCZNA

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

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

W ramach analizy efektywności klinicznej, po przeprowadzeniu przeglądu systematycznego medycznych baz danych, zakwalifikowano do analizy wybrane doniesienia naukowe, biorąc pod uwagę ich tematykę i wiarygodność, po czym zestawiono wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dla poszczególnych procedur medycznych [41].

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

W opracowaniu zaadaptowano model Wnioskodawcy przygotowany na potrzeby ubiegania się o refundację w krajach europejskich (model przedłożony i oceniony przez NICE [52]). Model został dostosowany do warunków polskich poprzez przystosowanie raportowania wyników do wymogów obowiązujących w Polsce oraz uwzględnienie danych kosztowych i założeń modelowania odzwierciedlających warunki polskie (np. wysokość stóp dyskontowych, koszty jednostkowe leków).

Wykorzystano ogólnie akceptowalne metody biostatystyczne i epidemiologiczne [1]-[29], [35].

Przeprowadzona analiza ekonomiczna zgodna jest z Wytycznymi AOTMiT dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych [1] oraz spełnia minimalne wymagania Ministra Zdrowia przedstawione w Rozporządzeniu [3].

3.2. PERSPEKTYWA EKONOMICZNA

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [3] niniejszą analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy:

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

W opracowaniu pominięto perspektywę społeczną, gdyż ewentualne kategorie kosztów pośrednich mogących mieć znaczenie przy ocenie zasadności ekonomicznej stosowania wnioskowanej technologii w miejsce komparatora nie zostały dokładnie zmierzone w warunkach polskich (brak badań oceniających m.in. koszty pośrednie IgAN w Polsce w zależności od stanów klinicznych uwzględnionych w niniejszej analizie).

Ustalono, że wyniki analizy z obydwu perspektyw są tożsame. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu istotnie różniącego porównywane opcje terapeutyczne z perspektywy świadczeniobiorcy, o czym świadczą wyniki analizy wrażliwości (scenariusz „DSA 58” w ramach którego uwzględniono potencjalne dopłaty pacjentów do leków wydawanych w aptece spowodował zmianę wyników analizy o 0,2% – 0,7% względem analizy podstawowej).

3.3. HORYZONT CZASOWY

Wnioskowana technologia jest stosowana przez okres do 9 miesięcy w pełnej dawce oraz od 2 do 4 tygodni w dawce zredukowanej (szczegóły w rozdziale 2.2. i Analizie problemu decyzyjnego [40]). Niemniej jednak, efekty stosowania wnioskowanej technologii oraz możliwość ponownego jej zastosowania w ramach dodatkowych kursów terapii wśród pacjentów z analizowanej populacji świadczą o konieczności uwzględnienia dłuższego horyzontu czasowego niż okres stosowania leku.

Opóźnienie progresji choroby do bardziej zaawansowanych stanów w okresie leczenia przełoży się na dłuższy okres do wystąpienia tych stanów również po zakończeniu leczenia przyjmując, że po zakończeniu leczenia nie będzie obserwowany wzrost ryzyka dalszej progresji (o czym świadczą m.in. wyniki badania NefIgArd Nef-301, w którym do końca 2-letniego okresu obserwacji nie zaobserwowano takiego efektu).

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w skuteczności klinicznej porównywanych opcji leczenia IgAN. Tym samym, horyzont adekwatny do porównania wnioskowanej technologii z komparatorami obejmuje okres manifestacji efektów klinicznych wnioskowanej technologii.

Dowody naukowe wskazują, że stosowanie wnioskowanej technologii przekłada się na długoterminowe efekty kliniczne i zwiększenia jakości życia (por. rozdział 2.4.).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności ustalono na poziomie trwania życia pacjenta z analizowanej populacji, tj. do końca 100 roku życia przez standardowego pacjenta z IgAN (57,6 roku). Jest to okres odpowiadający oczekiwanej długości życia pacjentów z analizowanej populacji, określonej na podstawie wyników modelowania (w ramach tego horyzontu czasowego więcej niż 99,9% pacjentów umiera). Uwzględnione dane dla przeżycia całkowitego nie przewyższyły w żadnej grupie chorych długości życia osób z populacji generalnej Polski, określonej na podstawie tablic trwania życia [46]. W ramach modelowania uwzględniono bazowe ryzyko zgonu na podstawie zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski [46], co zapobiegło potencjalnemu „ogonowaniu” prognoz modelu.

Brak przekroczenia przeżycia osób z populacji generalnej Polski w obrębie modelowania przedstawiono poniżej.



W ramach analizy wrażliwości uwzględniono horyzont czasowy wynoszący od 10 lat do 100 lat.

Uznano, że uwzględnienie krótszego horyzontu czasowego niż horyzont dożywotni będzie związane z pominięciem znacznej części dodatkowego efektu klinicznego wnioskowanej technologii w leczeniu IgAN (tj. uwzględnienia kosztu tego leku, ale pominięcia konsekwencji zdrowotnych odłożenia w czasie znacznej liczby niekorzystnych zdarzeń związanych z IgAN, o czym świadczą dostępne dowody kliniczne – por. rozdział 2.4.).

Horyzont czasowy analizy kosztów-użyteczności został ustalony na takim samym poziomie zarówno dla kosztów, jak i dla efektów zdrowotnych.

3.4. TECHNIKA ANALITYCZNA I PUNKTY KOŃCOWE ANALIZY EKONOMICZNEJ

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono różnice w efektach zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii i komparatorów. Ustalono, że dodatkowy efekt wnioskowanej technologii obejmuje wydłużenie okresu bez pogorszenia choroby (por. rozdział 2.4.). Przedstawione efekty dotyczą zarówno zmiany jakości życia chorych, jak i niewielkiego przedłużenia życia chorych.

Na tej podstawie w ramach niniejszego opracowania przeprowadzono zestawienie kosztów i wyników zdrowotnych pod postacią lat życia skorygowanych o jakość (QALY). Przeprowadzono analizę inkrementalną polegającą na ocenie wysokości inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności. Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [3], jako podstawowe punkty końcowe niniejszej analizy uwzględniono inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności określone dla wyników zdrowotnych pod postacią QALY. Próg opłacalności ustalono na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy QALY (trzykrotność produktu krajowego brutto *per capita* w latach 2019 – 2021) [30], [36].

Uznano, że nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji [30] ze względu na:

- obecność randomizowanego badania klinicznego NefIgArd Nef-301 wykazującego przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad refundowaną technologią opcjonalną (kontynuacja opieki standardowej wykorzystującej m.in. stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny i/lub antagonistów receptora angiotensyny II);
- brak refundacji wszystkich składowych innej opcjonalnej technologii (kortykosteroidy ogólnoustrojowe stosowane wg schematu Pozzi), która jest w chwili obecnej stosowana u niektórych pacjentów z analizowanej populacji (metyloprednizolon podawany dożylnie może być bezpośrednio refundowany wyłącznie wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [37]).

Tym samym nie przedstawiono oszacowań, o których mowa w § 5 ust. 3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie powinny spełniać analizy zawarte we wniosku o objęcie refundacją [3].

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono pod postacią:

- zestawienia kosztów-konsekwencji (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 1 rozporządzenia [3]);
- różnicy w kosztach i efektach pomiędzy porównywanymi interwencjami;
- inkrementalnych współczynników kosztów-efektywności (zgodnie z § 5 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia [3]) oraz
- cen zbytu netto ocenianego produktu, o których mowa w § 5 ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3].

Przy estymacji progowych cen w wariancie bez RSS przedstawiono progowe ceny zbytu netto, które po uwzględnieniu stawki VAT (8%) i marży hurtowej mogą przedstawiać progowy koszt opakowania z perspektywy płatnika publicznego (progowe ceny hurtowe brutto).

W wariancie z RSS przeprowadzono obliczenia cen progowych wyłącznie w celu spełnienia „minimalnych wymagań” [3].



W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wszystkie ww. punkty końcowe analizy (w ramach części zasadniczej raportu przedstawiono wnioskowanie z przeprowadzonej analizy wrażliwości oraz diagramy tornado – wszystkie ww. punkty końcowe zostały przedstawione w modelu dołączonym do niniejszego opracowania, w arkuszach „SA_CUA”, „SA_CUA_plot” i „PSA” modelu analizy ekonomicznej oraz w Aneksie).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (1000 symulacji; dotyczy tylko porównania z chemioterapią; nie przeprowadzono analizy probabilistycznej dla analizy minimalizacji kosztów [1]) przedstawiono z uwzględnieniem:

- estymacji punktowej punktu końcowego analizy (średnia i mediana) i estymacji przedziałowej (95% obustronny przedział ufności i przedział kwartyłowy, ang. *Interquartile Range*; IQR);
- prawdopodobieństwa zdarzenia, że wnioskowana technologia jest opłacalna względem komparatora.

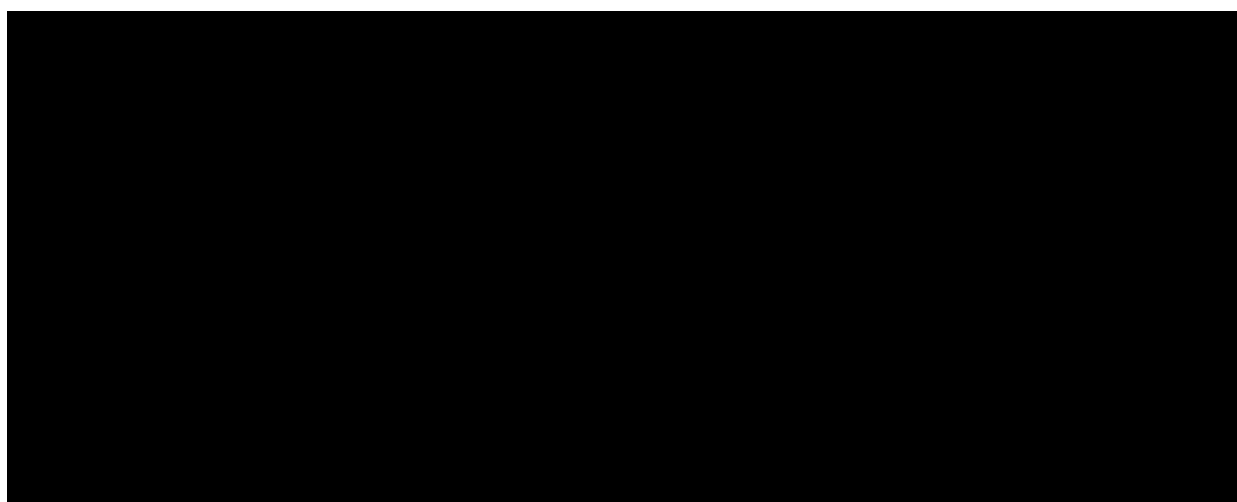
Przy estymacji przedziałowej zastosowano podejście nieparametryczne polegające na ocenie percentyli zbioru wyników symulacji.

3.5. MODELOWANIE I OCENA WYNIKÓW ZDROWOTNYCH

Przeprowadzono modelowanie kosztów, wyników użyteczności i częstotliwości zdarzeń związanych z naturalnym przebiegiem choroby w horyzoncie trwania życia pacjenta – uwzględniono obserwację pacjentów od włączenia do analizy (rozpoczęcia leczenia) do zgonu (lub zakończenia horyzontu czasowego analizy w przypadku krótszych horyzontów czasowych).

Jak wspomniano w rozdziale 2.4., model analizy oparto o stany CKD oraz te związane z leczeniem schyłkowej niewydolności nerek (dializoterapia, przeszczep nerki).

Schemat zaprezentowano na rysunku poniżej.



[REDACTED]

Regresja choroby wśród pacjentów z CKD <5 była obserwowana w badaniu NefIgArd Nef-301 oraz stanowiła założenie innych analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego [52], [80], [81], [82], jak i wcześniejszych analiz dla interwencji stosowanych wśród pacjentów z IgAN [76], [87].

Uwzględniono możliwość przejścia pomiędzy wyłącznie sąsiadującymi stanami CKD, co wynikało z krótkiego cyklu (w trakcie jednego miesiąca nie jest spodziewana gwałtowna progresja lub regresja choroby uwzględniająca przejście do odległych stanów CKD) oraz stanowiło założenie innych analiz ekonomicznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego [52], [80], [81], [82], jak i wcześniejszych analiz dla interwencji stosowanych wśród pacjentów z IgAN [76], [87].

W modelu uwzględniono przejście do stanu „Zgon” z każdego stanu.

[REDACTED]

[REDACTED]

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu przeprowadzoną metodą tablic trwania życia dla wszystkich punktów końcowych modelowania z wyjątkiem kosztu wnioskowanej technologii (mając na uwadze, że pacjenci otrzymują lek do domu przyjęto rozliczanie zużytych jednostek produktu leczniczego Kinpeygo® z częstotliwością jednomiesięczną, tj. przyjęto, że z NFZ rozliczany jest lek wydawany danemu pacjentowi na okres do 1 miesiąca leczenia w określonej dawce).

3.5.1. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI CKD1 – CKD4 W OKRESIE DO 24 MIESIĄCA

[REDACTED]

[Redacted text]

Wyniki modelowania przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Parametry regresji logistycznej.

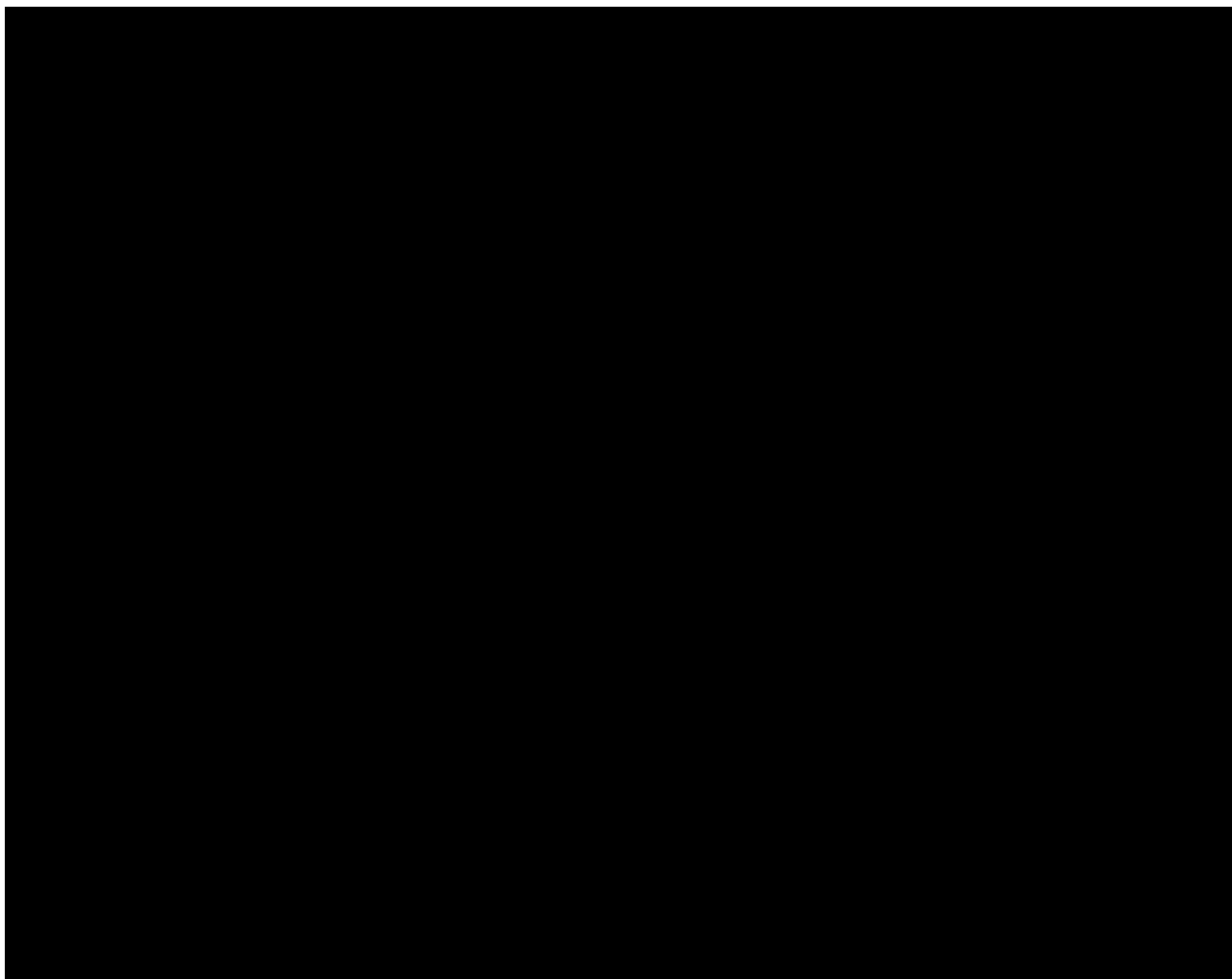
Leczenie	Stan CKD	Zlogarytmowana szansa	
Pogorszenie stanu			
Punkt początkowy	-		
Placebo	3b (grupa referencyjna)		
Placebo	1		
Placebo	2		
Placebo	3a		
Kinpeygo®	-		
Poprawa stanu			
Punkt początkowy	-		
Placebo	3b (grupa referencyjna)		
Placebo	2		
Placebo	3a		
Placebo	-		

[Redacted text]

Mając na uwadze brak odpowiednich danych klinicznych dla kortykosteroidów, macierz prawdopodobieństw przejść dla kortykosteroidów została określona z wykorzystaniem wyników porównania pośredniego kortykosteroidów z SoC w zakresie eGFR [Redacted]).

[Redacted text]

Uzyskane dane przedstawiono poniżej.

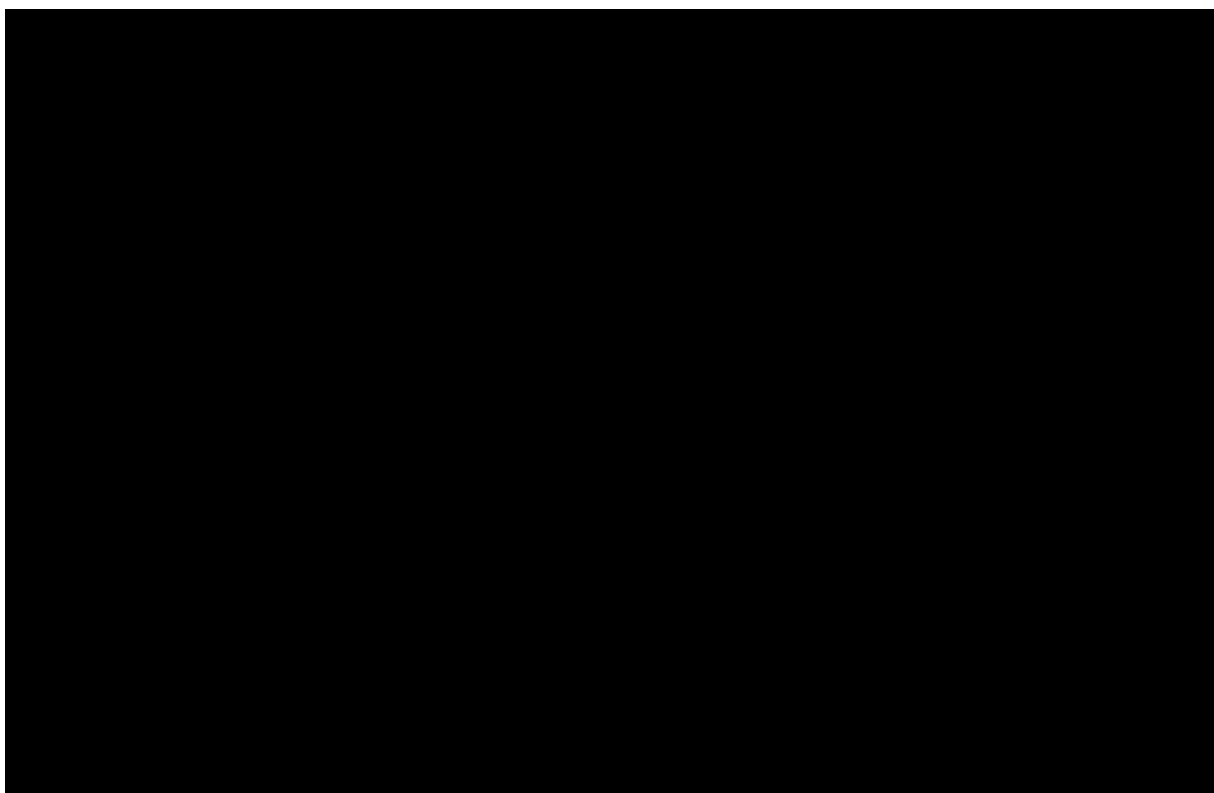


W analizie uwzględniono obecność dodatkowego efektu wnioskowanej technologii i kortykosteroidów ogólnoustrojowych w okresie do końca 2 roku od rozpoczęcia leczenia tymi interwencjami.

W przypadku wnioskowanej technologii jest to okres obserwacji badania NefIgArd Nef-301 (część B), który został wykorzystany do kalkulacji parametrów klinicznych niniejszego modelu.


W przypadku kortykosteroidów dostępne są dowody naukowe potwierdzające, że efekt ich stosowania pod względem poziomu eGFR dotyczy wyłącznie 2-letniego okresu obserwacji.

Wyniki badania STOP-IgAN [84] wyraźnie wskazują, że po 2 latach zmniejszenie poziomu eGFR w grupie kortykosteroidów nie jest obserwowane (rysunek poniżej).




3.5.2. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEJŚĆ MIĘDZY STANAMI CKD1 – CKD4 W OKRESIE PO 24. MIESIĄCU

W momencie przygotowania niniejszej analizy nie były dostępne żadne dane dotyczące wnioskowanej technologii wśród pacjentów po upływie 24 miesięcy od momentu jej pierwszego zastosowania.

Tym samym, realizując konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego, w analizie przyjęto, że 



 Brakuje danych pozwalających uzyskać tak dokładne dane z innych, wiarygodnych źródeł (choroba rzadka).

W przypadku ponownego kursu leczenia wnioskowaną technologią, w modelu przyjęto, że pacjenci poddawani temu leczeniu będą mieli przebieg choroby analogiczny do pierwszego zastosowania wnioskowanej technologii. Jedynymi różnicami były: konserwatywne uwzględnienie niższej skuteczności

tego schematu (90% skuteczności pierwszego kursu leczenia [52]) oraz mniejszego odsetka pacjentów poddawanych kolejnemu kursowi leczenia (75% wszystkich pacjentów z CKD 1 – CkD3b [52]).

Wspomniany wskaźnik redukcji skuteczności leczenia (90%) uwzględniono poprzez redukcję prawdopodobieństw regresji choroby (o wskaźnik 90%) i wzrost prawdopodobieństw progresji choroby (o wskaźnik 1/90%).

3.5.3. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEJŚĆ ZE STANU CKD4 DO CKD5

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 6. Statystyczna ocena dopasowania funkcji parametrycznych przeżycia bez CKD5.

Model	AIC	Klasyfikacja AIC	BIC	Klasyfikacja BIC
Wykładniczy				
Uogólniony gamma				
Gompertz				
Log- logistyczny				
log-normalny				
Weibull				
Gamma				

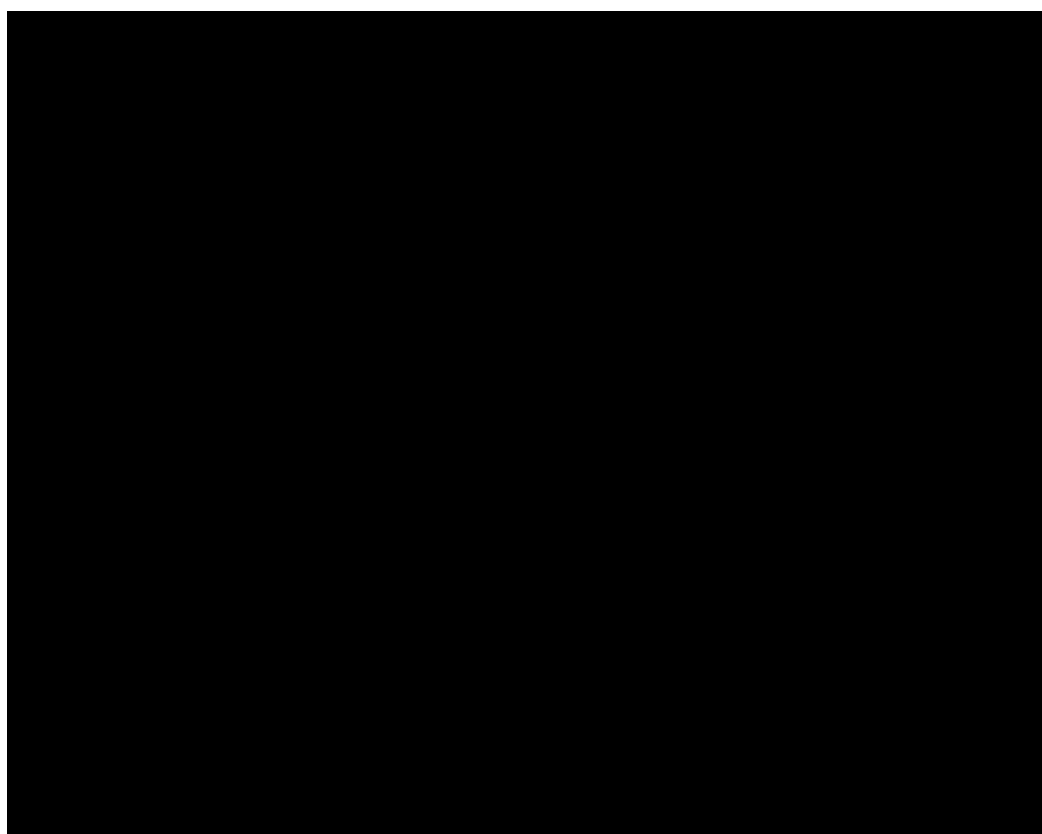
[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie podstawowej uwzględniono model gamma. Pozostałe model – w analizie wrażliwości.

[REDACTED]

W ramach meta-analizy 47 badań klinicznych Inker 2019 [89] skorelował poziom zmiany eGFR ze względnym hazardem wystąpienia niekorzystnych punktów końcowych (rysunek poniżej).

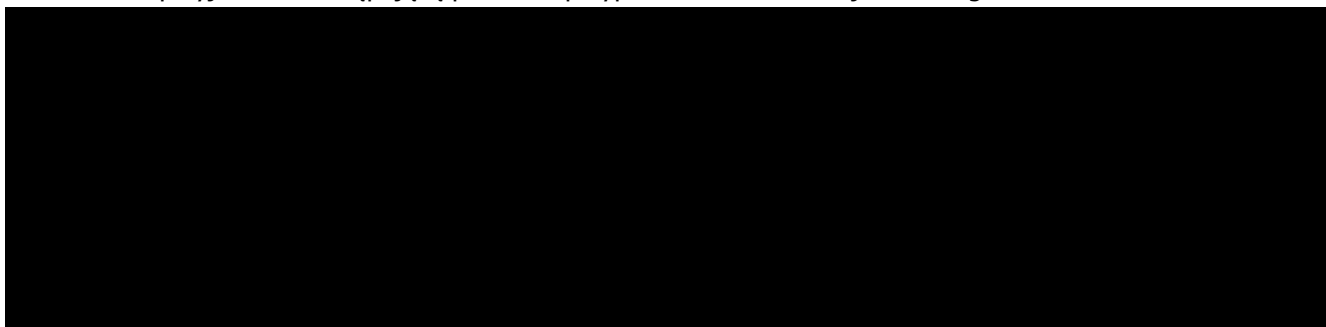


[REDACTED]

[REDACTED] Wykorzystano do tego następujący wzór:

$$HR = e^{(intercept+[slope \times eGFR \text{ treatment effect}]}$$

Wzór ten przyjmował następującą postać w przypadku wnioskowanej technologii:



Ww. wartości HR-ów uwzględniono wyłącznie w 2-letnim okresie obserwacji od początku leczenia wnioskowaną technologią lub kortykosteroidami ogólnoustrojowymi. W przypadku ponownego zastosowania wnioskowanej technologii (drugiego kursu leczenia) również została ona uwzględniona, ale także wyłącznie w okresie 2 lat od pierwszego zastosowania analizowanego leku w drugim kursie leczenia.

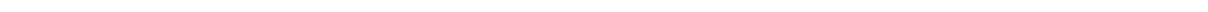


3.5.4. PRAWDOPODOBIENSTWO PRZEJŚĆ ZE STANU CKD5

Nie były dostępne żadne dane obrazujące dalsze losy pacjentów z IgAN, które byłyby możliwe do uwzględnienia w modelu



Uwzględnione prawdopodobieństwa przejść przedstawiono poniżej.



3.5.5. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Uwzględnione w opracowaniu zdarzenia niepożądane zostały przedstawione poniżej.

W przypadku kortykosteroidów zidentyfikowano poważne ograniczenia w dostępie do szczegółowych informacji na temat ryzyka uwzględnionych zdarzeń niepożądanych. W badaniu STOP-IgAN raportowano liczbę zdarzeń, nie liczbę pacjentów z danymi zdarzeniami. Co więcej nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych [84], [85].

Powyższe oznacza, że ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie kortykosteroidów jest prawdopodobnie niedoszacowane i odzwierciedla konserwatywne podejście do rozważanego problemu decyzyjnego.

3.5.6. PRAWDOPODOBIENSTWO ZGONU

Jako bazowe ryzyko zgonu uwzględniono dane dotyczące zależnego od wieku i płci ryzyka zgonu osoby z populacji generalnej Polski w 2022 roku [46].

Wykorzystane dane przedstawiono poniżej.

Tabela 9. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.

wiek	Mężczyzna	Kobieta
0	0,004080	0,003270
1	0,000320	0,000310
2	0,000240	0,000210
3	0,000190	0,000160
4	0,000150	0,000130
5	0,000120	0,000110
6	0,000110	0,000100
7	0,000100	0,000100
8	0,000090	0,000090
9	0,000090	0,000100
10	0,000100	0,000100
11	0,000120	0,000110
12	0,000140	0,000130
13	0,000170	0,000150
14	0,000210	0,000170

wiek	Mężczyzna	Kobieta
15	0,000270	0,000200
16	0,000340	0,000220
17	0,000420	0,000250
18	0,000520	0,000270
19	0,000610	0,000280
20	0,000710	0,000290
21	0,000790	0,000300
22	0,000850	0,000300
23	0,000910	0,000300
24	0,000950	0,000310
25	0,001000	0,000310
26	0,001050	0,000320
27	0,001110	0,000340
28	0,001190	0,000360
29	0,001280	0,000380
30	0,001380	0,000410
31	0,001490	0,000440
32	0,001610	0,000480
33	0,001740	0,000510
34	0,001870	0,000560
35	0,002000	0,000600
36	0,002130	0,000650
37	0,002260	0,000710
38	0,002400	0,000770
39	0,002540	0,000830
40	0,002690	0,000910
41	0,002880	0,000980
42	0,003090	0,001070
43	0,003350	0,001180
44	0,003660	0,001300
45	0,004020	0,001430
46	0,004430	0,001580
47	0,004880	0,001750
48	0,005370	0,001930
49	0,005910	0,002140
50	0,006490	0,002360
51	0,007130	0,002620
52	0,007830	0,002890
53	0,008580	0,003210
54	0,009400	0,003550
55	0,010290	0,003920
56	0,011250	0,004330
57	0,012290	0,004790
58	0,013420	0,005300
59	0,014670	0,005880
60	0,016040	0,006540

wiek	Mężczyzna	Kobieta
61	0,017540	0,007270
62	0,019200	0,008070
63	0,021000	0,008910
64	0,022940	0,009810
65	0,024980	0,010760
66	0,027080	0,011770
67	0,029230	0,012860
68	0,031400	0,014070
69	0,033620	0,015420
70	0,035920	0,016930
71	0,038360	0,018620
72	0,041020	0,020530
73	0,043930	0,022660
74	0,047150	0,025030
75	0,050760	0,027680
76	0,054800	0,030670
77	0,059290	0,034030
78	0,064360	0,037860
79	0,070100	0,042300
80	0,076610	0,047500
81	0,083990	0,053580
82	0,092430	0,060730
83	0,101990	0,069100
84	0,112590	0,078700
85	0,124150	0,089500
86	0,136510	0,101490
87	0,149450	0,114470
88	0,162730	0,128280
89	0,176340	0,142880
90	0,190260	0,158270
91	0,204520	0,174410
92	0,219140	0,191300
93	0,234160	0,208940
94	0,249530	0,227210
95	0,265150	0,245980
96	0,280960	0,265080
97	0,296860	0,284340
98	0,312750	0,303580
99	0,328560	0,322640
100	0,344190	0,341340

W następnej kolejności, na podstawie danych z badania UK RaDaR określono standardowe współczynniki śmiertelności pacjentów w poszczególnych stanach zdrowia.

Współczynniki te określono na podstawie modelu Cox'a z wiekiem, płcią i stanem klinicznym jako współzmiennie [52].

Wyniki przedstawiono poniżej.

Tabela 10. Wpływ poszczególnych stanów zdrowia na ryzyko zgonu.

Stan zdrowia	Standardowy współczynnik śmiertelności (SMR)

3.5.7. WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeprowadzono przegląd systematyczny badań dotyczących wag użyteczności pacjentów z nefropatią IgA w stanach klinicznych modelowanych w niniejszej analizie (por. rozdział 12.1.). W przeglądzie zidentyfikowano jedno źródło informacji dotyczących wag użyteczności pacjentów z nefropatią IgA – abstrakt konferencyjny [78] raportujący stany kliniczne pacjentów z nefropatią IgA odmienne od uwzględnionych w modelu oraz jedną analizę ekonomiczną [81] uwzględniającą założenia dotyczące wag użyteczności tych pacjentów (dane z innego badania Gorodetskaya 2005).

Badanie opisane w [78] zawierało ocenę preferencji osób z populacji generalnej Wielkiej Brytanii (N=200) w zakresie wag użyteczności (TTO) stanów klinicznych pacjentów z nefropatią IgA. Średnie wagi użyteczności dla pacjentów bez proteinurii i z proteinurią (≥ 1 g/g) wyniosły odpowiednio:

- CKD1/2: 0,84 i 0,71;
- CKD3: 0,68 i 0,61;
- CKD4: 0,55 i 0,51.

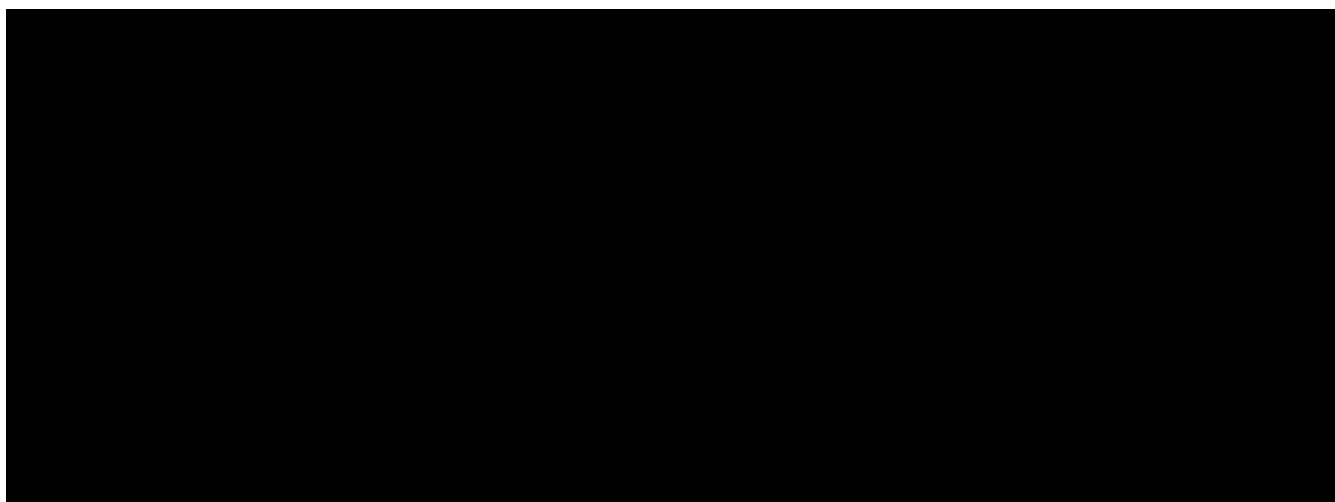
Waga użyteczności stanu CKD5 bez dializ i z dializami wyniosła odpowiednio 0,42 i 0,38. Waga użyteczności chorych z zespołem nerczycowym wyniosła 0,43. Nie zidentyfikowano wag użyteczności pacjentów z przeszczepem nerki [78]. Ograniczeniem zidentyfikowanego źródła informacji był fakt, iż zostało ono zaprojektowane wśród osób zdrowych, którzy mogliby zawiązać potencjalny wpływ choroby na jakość życia pacjentów (np. stanów CKD <3). Niemniej jednak raportowane w badaniu [78] wagi użyteczności najpoważniejszych stanów klinicznych (dializy) były zbliżone do założeń modelu oryginalnego opisanych poniżej.

Tym samym uwzględniono założenia w zakresie wag użyteczności z modelu oryginalnego.

Model oryginalny został przygotowany z uwzględnieniem wag użyteczności pacjentów z CKD, niezależnie od przyczyny choroby – uwzględniono wyniki przeglądu systematycznego z meta-analizą Cooper 2020 [77].

Uwzględnione w analizie podstawowej dane zostały potwierdzone przez wagi użyteczności niektórych stanów klinicznych pochodzące z innych źródeł [91], [92], [93], [94]. Założenia modelu [81] w zakresie wag użyteczności testowano w analizie wrażliwości.

Uwzględnione dane przedstawiono poniżej.



Odsetek pacjentów otrzymujących hemodializy określono na podstawie danych z Polski (95,6%) [53].

W opracowaniu uwzględniono wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia. Utratę wagi użyteczności określono na podstawie założeń analizy dla [redacted] [87].

Tabela 12. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia [52].

Zdarzenie niepożądane	Liczba dni występowania	Utrata wagi użyteczności
[redacted]		

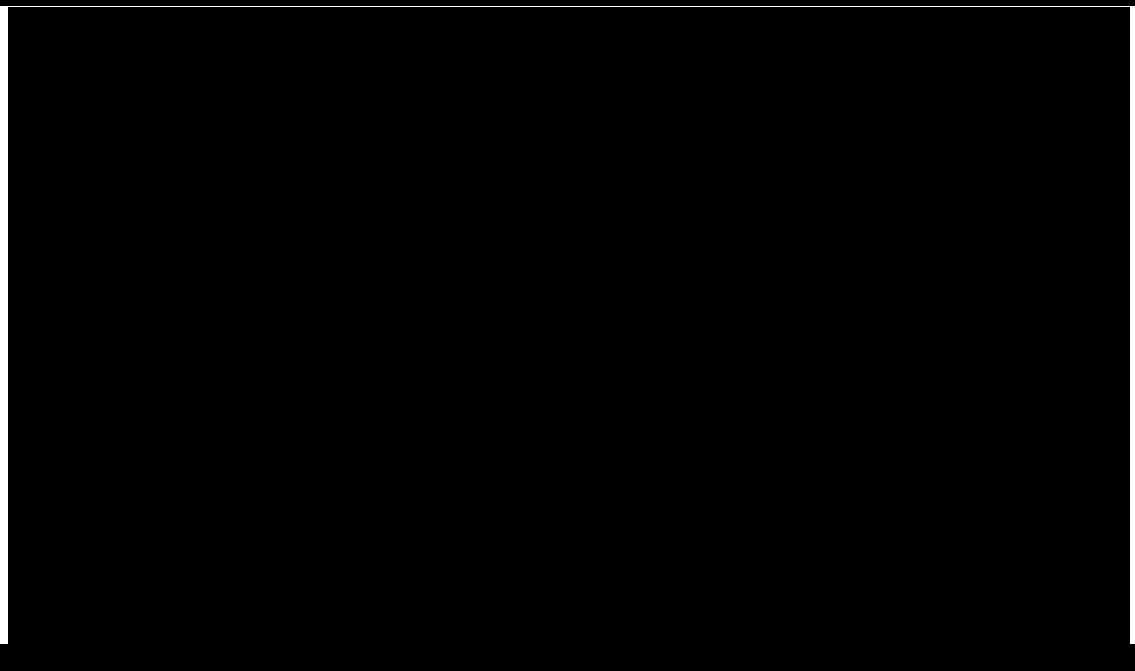
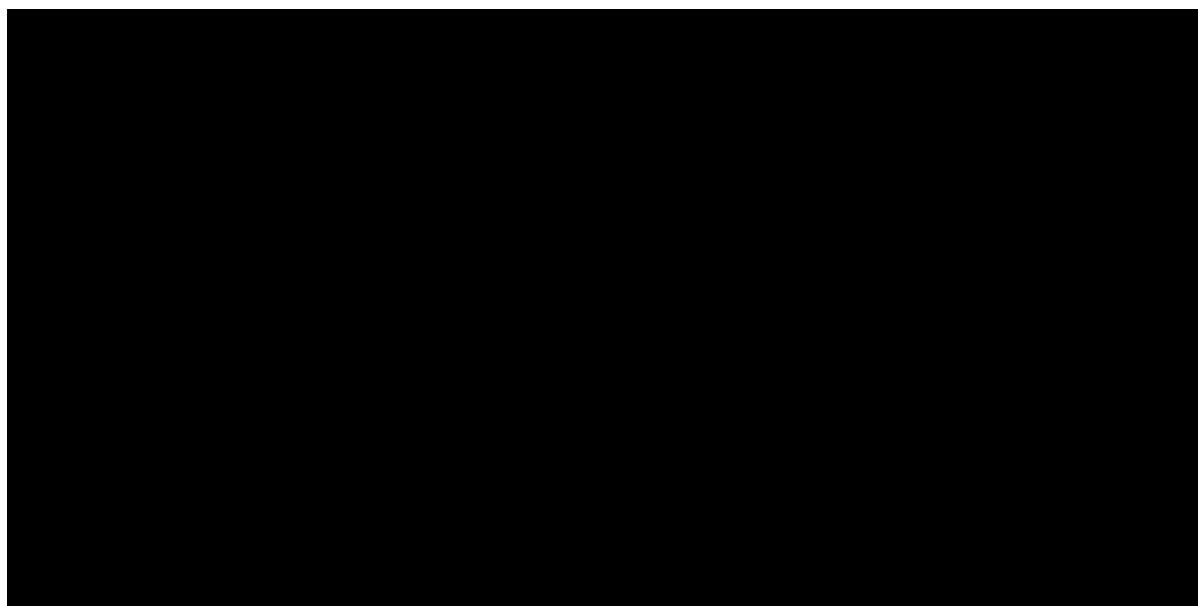
Zdarzenie niepożądane	Liczba dni występowania	Utrata wagi użyteczności

Przedstawione powyżej wagi użyteczności przypisano pacjentom w punkcie początkowym analizy. Mając na uwadze długi horyzont czasowy w opracowaniu uwzględniono również wpływ starzenia się obserwowanej kohorty na wysokość wag użyteczności; w tym celu zastosowano zależne od wieku i płci wagi użyteczności osób z populacji ogólnej Polski [47].

Tabela 13. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].

Grupa wieku	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,975	0,960
25-34	0,966	0,958
35-44	0,946	0,942
45-54	0,916	0,891
55-64	0,852	0,870
65-74	0,831	0,802
75+	0,767	0,712

Dane z tabeli powyżej poddano inter- i ekstrapolacji w celu uzyskania bardziej precyzyjnych zmian wag użyteczności z wiekiem (rysunek poniżej).



W analizie wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia zmian wyłącznie w grupach wieku (brak zmiany wagi użyteczności w zakresie wieku wewnątrz grupy wieku raportowanej w [47]) oraz wpływ pominięcia efektu starzenia kohorty na wagi użyteczności.

3.5.8. IMPLEMENTACJA DYSKONTOWANIA

W modelu analizy użyteczności-kosztów uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu.

Na uwagę zasługuje fakt, że estymację niektórych kategorii kosztu ponoszonego wśród pacjentów z analizowanej populacji przeprowadzono na podstawie wyników modelowania: średniego, zdyskontowanego (przy uwzględnieniu stopy dyskontowej dla kosztów; por. rozdział 3.7.) zużycia jednostek zasobów medycznych (np. liczby dawek dobowych analizowanej substancji czynnej) i ich kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej.

Mając na uwadze przemienność operacji mnożenia i dzielenia, iloczyn: zdyskontowanej liczby jednostek świadczenia oraz kosztu jednostkowego jest równoznaczny ze zdyskontowanym kosztem danego świadczenia, wg zasady:

$$\frac{A \cdot B \cdot C}{D} = \frac{A}{D} \cdot B \cdot C$$

Analogicznie postępowano z wynikami zdrowotnymi.

3.5.9. PODSUMOWANIE MODELOWANIA

Wykorzystany w niniejszym opracowaniu model został opracowany w 64-bitowej wersji Excel® dla Microsoft 365 (Microsoft Corporation, Redmond, WA; model dołączono do raportu; model zawiera elementy stworzone w *Visual Basic for Applications*; VBA).

Wartości kluczowych parametrów modelowania dotyczących m.in. efektywności ocenianych technologii medycznych, epidemiologii, a także przeprowadzania i kosztów opieki nad pacjentami z analizowanej populacji określono w oparciu o opublikowane dane oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu oryginalnego). Przyjęte w ramach analizy wartości wszystkich parametrów zostały zestawione z dostępnymi danymi odnalezionymi w wyniku przeglądu medycznych baz danych. Wykorzystano i przedstawiono tylko te informacje, które w zadowalający sposób odzwierciedlały warunki postępowania w Polsce, odpowiadały charakterystyce pacjentów włączonych do niniejszego badania oraz mieściły się w normach europejskich.

Szczegółowe informacje na temat źródeł informacji uwzględnionych w ramach analizy przedstawiono w rozdziałach: 2.2., 3.6. – 3.9. niniejszego opracowania.

3.6. OCENA KOSZTÓW

Celem analizy było porównanie kosztów leczenia pacjentów z analizowanej populacji w warunkach polskich.

Przedmiotem opracowania jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Kinpeygo® oraz aktualnych schematów postępowania wśród dorosłych pacjentów z pierwotną nefropatią IgA (IgAN) u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/g.

Określono koszty z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń medycznych ze środków publicznych) i świadczeniobiorcy (por. rozdział 3.2.).

W ramach analizy kosztów brano pod uwagę przede wszystkim te dane kosztowe, które były istotne ze wskazanej perspektywy oraz które można zaliczyć do tzw. mierzalnych kosztów różniących, tj. kategorie kosztowe, w przypadku których wysokość ponoszonych nakładów finansowych zależała od wyboru określonej opcji terapeutycznej (w pierwszej kolejności brano pod uwagę mierzalne koszty, których źródło bezpośrednio wpływało na wysokość kosztu inkrementalnego).

Zidentyfikowano koszty różniące, należące do kosztów bezpośrednich medycznych, istotnych z perspektywy płatnika publicznego. Nie zidentyfikowano kategorii kosztu różniącego z perspektywy świadczeniobiorcy istotnie wpływającego na wyniki analizy (wyłącznie koszt dopłat do leków stosowanych objawowo).

Uwzględniono wszystkie kategorie kosztów związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zidentyfikowane na podstawie: efektów klinicznych raportowanych w badaniach [42], [43], przeprowadzanego modelowania oraz przeglądu dostępnej literatury dotyczącej analizowanego problemu decyzyjnego.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i z pominięciem proponowanego RSS dla wnioskowanej technologii. [REDACTED]

[REDACTED]
Koszt pozostałych leków określono na poziomie średniego kosztu refundowanych leków w Polsce [37], ważonego rynkiem sprzedaży [71].

Przy ocenie kosztów z perspektywy Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) posłużono się informacjami przedstawionymi w aktualnych Zarządzeniach Prezesa NFZ i ich załącznikach [58]-[66], [68] (lipiec 2024).

W opracowaniu uwzględniono koszt farmakoterapii, oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 nr 122 poz. 696. z późn. zm.) [30].

W opracowaniu uwzględniono przede wszystkim następujący algorytm oceny kosztów: identyfikacja częstotliwości rozliczania poszczególnych świadczeń medycznych lub innych zasobów → identyfikacja kosztu jednostkowego z wybranej perspektywy ekonomicznej → ocena sumarycznego kosztu stanowiącego bezpośrednie dane wejściowe modelowania.

Wyłącznie w przypadku zależnego od stanu zdrowia kosztu opieki szpitalnej pacjentów z CKD uwzględniono dane pochodzące badania Kent 2015 [56], które zostały skonwertowane do PLN przy uwzględnieniu parytetów siły nabywczej (ang. *Purchasing Power Parities*) funta brytyjskiego i polskiego złotego względem euro w 2011 [54] (iloraz równy 2,2912 PLN/GBP) i następnie zaktualizowane do cen obowiązujących w 2024 roku przy uwzględnieniu wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w latach 2011 – 2023 [55] (157,8%; por. informacje w arkuszu „*Background Information*” modelu).

W opracowaniu wykorzystano dane dotyczące warunków brytyjskich przy ocenie kosztów opieki szpitalnej, gdyż brakuje takich danych dla warunków polskich. Podjęto próbę oceny zależnych od stanu CKD kosztów opieki szpitalnej w Polsce na podstawie opinii 4 ekspertów klinicznych z Polski (por. wyniki badania kwestionariuszowego wraz z informacjami na temat ekspertów przedstawione w arkuszu „*PL_experts*” modelu). Niemniej jednak uzyskane dane były niewystarczające do oceny tych kosztów w warunkach polskich.

Dane kosztowe określone w ramach ww. algorytmów następnie posłużyły do określenia średnich, całkowitych kosztów opieki z wykorzystaniem modelu decyzyjnego opisanego w rozdziale 3.5. (punkty końcowe niniejszej analizy ekonomicznej przedstawione w rozdziale 4.).

Szczegóły dotyczące kalkulacji wszystkich kategorii kosztowych uwzględnionych w opracowaniu, jak i szczegóły dotyczące zużycia zasobów medycznych, których koszt został uwzględniony przy ocenie wysokości kategorii kosztów omówionych w niniejszym rozdziale, przedstawiono w modelu dołączonym do niniejszego opracowania (arkusze: „*PL_Data*”, „*PL_drugs*” i „*Costs*”).

3.6.1. ZASOBY UWZGLĘDNIONE W OPRACOWANIU

W ramach niniejszego opracowania uwzględniono zasoby zużywane w trakcie codziennej praktyki lekarza prowadzącego terapię pacjentów z IgAN w Polsce. Zasoby uwzględnione w analizie związane są przede wszystkim z kosztami z perspektywy płatnika publicznego; uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne.

Dane kosztowe zebrano w lutym 2024 roku i zaktualizowano w lipcu 2024 roku.

Wycenę świadczeń uwzględnionych w niniejszym opracowaniu zestawiono w tabeli poniżej oraz w arkuszach „Dane PL” i „PL_drugs” modelu dołączonego do niniejszego opracowania.

Ponieważ w Polsce nie są publikowane szczegółowe informacje na temat kosztu punktu rozliczeniowego między świadczeniodawcami a NFZ, w opracowaniu uwzględniono koszt punktu określony na podstawie informacji dotyczących świadczeniodawców o najwyższym kontrakcie na dany zakres świadczeń w 2024 roku (dane z Informatora o umowach NFZ, <https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/>).

Mając na uwadze, że przeprowadzono szeroką analizę wrażliwości dla wszystkich danych kosztowych, testując ich wpływ na wyniki w bardzo szerokim zakresie ($\pm 100\%$ wartości podstawowej, tj. od 0 PLN do dwukrotnie wyższej kwoty niż w analizie podstawowej), nie przeprowadzono dodatkowo analiz wrażliwości dla kosztu punktu dla poszczególnych zakresów świadczeń.

Koszt punktu przyjęto na poziomie: 1,64 PLN/pkt za świadczenia w programie lekowym (na poziomie kosztu punktu w programie leczenia raka nerki), 1,72 PLN/pkt za świadczenia z AOS (zakres nefrologii, 02.1130.001.02), 1,41 PLN/pkt za świadczenia dializoterapii (11.4132.002.12) oraz 1,65 PLN/pkt za świadczenia szpitalne (zgodnie z kosztem punktu świadczeń: 03.4130.030.02 lub 03.4130.080.02 lub 03.4130.130.02).

Tabela 14. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.

JGP	Kod	Nazwa	Wycena, PLN	Źródło
-	5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	177,38 PLN	[60]
W12	5.30.00.0000012	W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	129,00 PLN	[59]
W13	5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	228,76 PLN	[59]
L84F	5.51.01.0011106	Inne choroby nerek < 66 r.ż.	5 943,30 PLN	[62]
-	5.10.00.0000051	dializa otrzewnowa	376,79 PLN	[68]
-	5.10.00.0000091	hemodializa - świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym	578,00 PLN	[68]
-	5.10.00.0000153	Hemodiafiltracja (HDF)	589,38 PLN	[68]
-	5.10.00.0000092	hemodializa – świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru oraz z dostępem do	640,42 PLN	[68]

JGP	Kod	Nazwa	Wycena, PLN	Źródło
		oddziału nefrologii lub o profilu nefrologicznym		
-	5.10.00.0000153	Hemodiafiltracja (HDF)	621,77 PLN	[68]
	5.53.01.0001478	Intensywna hemodializa	534,60 PLN	[64]
L81	5.51.01.0011081	Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	5 651,25 PLN	[62]
-	5.53.01.0001472	Ciągłe leczenie nerkozastępcze	4 283,40 PLN	[64]
L94	5.51.01.0011094	Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.*	75 221,85 PLN	[62]
-	5.52.01.0001156	Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	4 504,50 PLN	[63]
-	5.52.01.0001356	Kwalifikacja do przeszczepu nerki - badanie wstępne	3 951,75 PLN	[63]
-	5.52.01.0001481	Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie wyłącznie nerki albo obu nerek	14 817,00 PLN	[63]
J49	5.51.01.0009049	Łagodne choroby dermatologiczne	2 630,10 PLN	[62]
K53F	5.51.01.0010068	Nadczynność gruczołów dokrewnych poza hiperprolaktynemią, nadczynnością tarczycy i guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego i układu oddechowego < 66 r.ż.	7 443,15 PLN	[62]
K40	5.51.01.0010040	Cukrzyca z powikłaniami i inne stany zaburzeń glikemii	5 720,55 PLN	[62]
F04	5.51.01.0006004	Diagnostyczne i małe zabiegi przewodu pokarmowego *	1 072,50 PLN	[62]
D37F	5.51.01.0004062	Inne choroby układu oddechowego < 66 r.ż.	3 507,90 PLN	[62]
K05	5.51.01.0010005	Zabiegi diagnostyczne tarczycy, przytarczyc, nadnerczy *	1 362,90 PLN	[62]
J46	5.51.01.0009046	Duże choroby infekcyjne skóry	3 897,30 PLN	[62]
E88	5.51.01.0005088	Nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	4 730,55 PLN	[62]
K34	5.51.01.0010034	Cukrzyca bez powikłań	5 113,35 PLN	[62]
H88	5.51.01.0008088	Choroby infekcyjne kości i stawów	8 655,90 PLN	[62]
A30	5.51.01.0001030	Kompleksowa diagnostyka polineuropatii i chorób mięśni	10 109,55 PLN	[62]
D26	5.51.01.0004026	Wysiękowe zapalenie opłucnej	5 162,85 PLN	[62]
D16	5.51.01.0004016	Zator płucny	7 794,60 PLN	[62]
L83	5.51.01.0011083	Przewlekła niewydolność nerek	3 507,90 PLN	[62]
L69	5.51.01.0011069	Choroby prącia, jąder, nasieniowodu, moczowodu i cewki moczowej	1 654,95 PLN	[62]
F36	5.51.01.0006036	Choroby jelita grubego	4 677,75 PLN	[62]
G16	5.51.01.0007016	Ostre choroby wątroby	5 651,25 PLN	[62]
C57	5.51.01.0003057	Inne choroby gardła, uszu i nosa	2 143,35 PLN	[62]
K25	5.51.01.0010069	Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania	4 879,05 PLN	[62]
D48	5.51.01.0004048	Zapalenie płuc	2 643,30 PLN	[62]
L82	5.51.01.0011082	Ostra niewydolność nerek	7 695,60 PLN	[62]
E87	5.51.01.0005087	Ciężkie nadciśnienie tętnicze > 17 r.ż.	6 246,90 PLN	[62]
S06	5.51.01.0016006	Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	4 930,20 PLN	[62]

W opracowaniu uwzględniono sugerowane ceny wnioskowanej technologii oraz koszty jednostkowe leków refundowanych przedstawione poniżej.

Tabela 15. Uwzględnione koszty mg leków [37], [71].

Lek	Średni, NFZ	Min	max	Średni, pacjent	Min	max
Dapagliflozyna	0,3735 PLN	0,3735 PLN	0,3735 PLN	0,1601 PLN	0,1601 PLN	0,1601 PLN
Ramipryl	0,0323 PLN	0,0109 PLN	0,0369 PLN	0,0481 PLN	0,0199048	0,1089 PLN
Lizynopryl	0,0071 PLN	0,0000 PLN	0,0080 PLN	0,0316 PLN	0,0155 PLN	0,0575 PLN
Losartan	0,0055 PLN	0,0045 PLN	0,0064 PLN	0,0048 PLN	0,0019 PLN	0,0091 PLN
Telmisartan	0,0067 PLN	0,0057 PLN	0,0074 PLN	0,0065 PLN	0,0024 PLN	0,0086 PLN
Walsartan	0,0034 PLN	0,0026 PLN	0,0036 PLN	0,0025 PLN	0,0011 PLN	0,0041 PLN
Atorwastatyna	0,0102 PLN	0,0084 PLN	0,0121 PLN	0,0122 PLN	0,0036 PLN	0,0223 PLN
Lowastatyna	0,0054 PLN	0,0044 PLN	0,0066 PLN	0,0211 PLN	0,0202 PLN	0,0218 PLN
Rozuwastatyna	0,0199 PLN	0,0173 PLN	0,0211 PLN	0,0099 PLN	0,0070 PLN	0,0172 PLN
Symwastatyna	0,0070 PLN	0,0048 PLN	0,0086 PLN	0,0143 PLN	0,0020 PLN	0,0187 PLN
Amlodypina	0,0403 PLN	0,0257 PLN	0,0456 PLN	0,0240 PLN	0,0110 PLN	0,0463 PLN
Felodypina	0,0404 PLN	0,0404 PLN	0,0404 PLN	0,0448 PLN	0,0300 PLN	0,0588 PLN
Lacydypina	0,0519 PLN	0,0505 PLN	0,0602 PLN	0,0887 PLN	0,0667 PLN	0,0957 PLN
Nitrendipina	0,0080 PLN	0,0038 PLN	0,0091 PLN	0,0080 PLN	0,0053 PLN	0,0157 PLN
Allopurinol	0,0013 PLN	0,0011 PLN	0,0014 PLN	0,0005 PLN	0,0003 PLN	0,0008 PLN
Febuksostat	0,0058 PLN	0,0043 PLN	0,0060 PLN	0,0110 PLN	0,0088 PLN	0,0148 PLN
Kalcytriol	1 491,6949 PLN	1 491,5556 PLN	1 491,7778 PLN	684,6736 PLN	639,3333 PLN	760,8889 PLN
Bisoprolol	0,0258 PLN	0,0184 PLN	0,0327 PLN	0,0169 PLN	0,0096 PLN	0,0261 PLN
Metoprolol	0,0013 PLN	0,0012 PLN	0,0020 PLN	0,0035 PLN	0,0011 PLN	0,0038 PLN
Nebivolol	0,0657 PLN	0,0582 PLN	0,0706 PLN	0,0478 PLN	0,0192 PLN	0,0604 PLN
Esomeprazol	0,0074 PLN	0,0070 PLN	0,0074 PLN	0,0082 PLN	0,0070 PLN	0,0097 PLN
Omeprazol	0,0110 PLN	0,0069 PLN	0,0111 PLN	0,0188 PLN	0,0069 PLN	0,0263 PLN
Pantoprazol	0,0055 PLN	0,0048 PLN	0,0056 PLN	0,0100 PLN	0,0049 PLN	0,0146 PLN
Lansoprazol	0,0074 PLN	0,0074 PLN	0,0074 PLN	0,0147 PLN	0,0122 PLN	0,0155 PLN
Hydrokortyzon	0,0221 PLN	0,0221 PLN	0,0221 PLN	0,0095 PLN	0,0095 PLN	0,0095 PLN
Prednizolon	0,0657 PLN	0,0587 PLN	0,0800 PLN	0,0516 PLN	0,0107 PLN	0,0716 PLN
Prednizon	0,0715 PLN	0,0530 PLN	0,1205 PLN	0,0312 PLN	0,0000 PLN	0,4780 PLN
Desloratadyna	0,0812 PLN	0,0508 PLN	#####	0,0584 PLN	0,0218 PLN	#####
Loratadyna	0,0313 PLN	0,0157 PLN	0,0784 PLN	0,0219 PLN	0,0108 PLN	0,0354 PLN
Doksazosyna	0,1143 PLN	0,0882 PLN	0,1443 PLN	0,1002 PLN	0,0378 PLN	0,3537 PLN
<i>Moksonidyna [38]</i>	0,0000 PLN	0,0000 PLN	0,0000 PLN	0,0000 PLN	0,0000 PLN	0,0000 PLN
Ezetymib	0,0345 PLN	0,0301 PLN	0,0371 PLN	0,0319 PLN	0,0129 PLN	0,0577 PLN
Indapamid	0,1512 PLN	0,1172 PLN	0,1587 PLN	0,1018 PLN	0,0449 PLN	0,1409 PLN
Metylprednizolon 1g lub 0,5g	0,0617 PLN	0,0602 PLN	0,0634 PLN	0,0164 PLN	0,0032 PLN	0,0288 PLN
Cyklofosamid	0,0346 PLN	0,0346 PLN	0,0346 PLN	0,0013 PLN	0,0013 PLN	0,0013 PLN
Azatiopryna	0,0101 PLN	0,0090 PLN	0,0104 PLN	0,0015 PLN	0,0007 PLN	0,0038 PLN
Takrolimus	3,9098 PLN	2,5352 PLN	5,4032 PLN	0,0852 PLN	0,0213 PLN	0,2553 PLN
Metylprednizolon, inne	0,0569 PLN	0,0408 PLN	0,1903 PLN	0,0412 PLN	0,0142 PLN	0,1905 PLN

W analizie kosztów zastosowano ogólnie akceptowalne metody statystyczne i epidemiologiczne.

3.6.2. KOSZT WNIOSKOWANEJ TECHNOLOGII

Zgodnie z sugerowanym sposobem refundacji, w ramach niniejszej analizy uwzględniono finansowanie produktu leczniczego Kinpeygo® w ramach części B Wykazu. W analizie uwzględniono refundację wnioskowanej technologii w ramach nowej grupy limitowej (por. rozdział 2.1).

[REDAKTED]
[REDAKTED]
[REDAKTED] oraz proponowane porozumienie podziału ryzyka (RSS) [REDAKTED]
[REDAKTED]

Przy uwzględnieniu aspektów wyceny leków refundowanych opisanych w Ustawie o refundacji (stan prawny w marcu 2024 roku) [30], na podstawie sugerowanej przez Wnioskodawcę ceny zbytu netto, określono urzędowe ceny produktu leczniczego i limit finansowania (por. tabela poniżej).

Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kinpeygo® (120 kaps. po 4 mg).

	Wariant bez RSS	Wariant z RSS
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa (por. rozdział 2.1.)	
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatne (0%)	
Cena zbytu netto*	[REDAKTED]	
Urzędowa cena zbytu (VAT 8%)	[REDAKTED]	
Cena hurtowa brutto (6% marża hurtowa, od 0,50 PLN do 2 000 PLN)	[REDAKTED]	
Limit finansowania	[REDAKTED]	
Kwota refundacji NFZ	[REDAKTED]	
Odpłatność świadczeniobiorcy	[REDAKTED]	

* bez VAT i marży hurtowej.

Na podstawie przedstawionych informacji ustalono, że koszt 1 kapsułki wnioskowanej technologii wynosi [REDAKTED]. Koszt kapsułki wnioskowanej technologii w ramach wariantu z RSS wyniósł [REDAKTED].

3.6.3. KOSZT WYDAWANIA I MONITOROWANIA LECZENIA

Przy ocenie kosztu monitorowania leczenia wykorzystano informacje na temat badań przeprowadzanych w ramach proponowanego programu lekowego oraz zalecanych badań w trakcie leczenia zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego [57]. Zidentyfikowane badania przypisano do odpowiednich list świadczeń AOS [58] i na podstawie liczby świadczeń z poszczególnych list zidentyfikowano grupę AOS

pozwalających rozliczyć badania monitorujące leczenie w proponowanym programie zgodnie z katalogiem [59] (szczegóły w arkuszu „PL_data” modelu).

Ustalono, że przy kwalifikacji do leczenia oraz w trakcie leczenia analizowanych pacjentów wykonywane będą badania jak poniżej w tabeli.

Ustalono, że badania w trakcie leczenia wnioskowaną technologią kwalifikują się do list W1 lub W2 [58]. W zależności od liczby takich badań mogą one być rozliczane w grupie W12 lub W13 [59].

Tabela 17. Ocena kosztu monitorowania wnioskowanej technologii.

	Liczba w okresie leczenia i kwalifikacji	Kod ICD-9	Lista [58]	Liczba składników listy
próby wątrobowe (AST, ALT, GGTP, fosfataza alkaliczna, bilirubina całkowita)	1	I17, I19, L11, I89	W1	4
badania ogólne moczu	5	A01	W1	1
morfologia krwi	5	C53	W1	1
pomiar ciśnienia tętniczego	5	89.501	W3	1
eGFR	5	-	W1	1
lipidogram	5	M71	W2	1
stężenie glukozy	5	L43	W1	1
stężenie hemoglobiny glikowanej	5	L55	W1	1
stężenie elektrolitów (sód, potas) w surowicy	5	N45, O35	W1	2
stężenie kwasu moczowego w surowicy	5	M45	W1	1
stężenie kreatyniny w surowicy	5	M37	W1	1
UPCR / UACR	5	A07	W1	1

Na podstawie ww. informacji przyjęto, że koszt monitorowania leczenia, a więc ryczał za diagnostykę, będzie wyceniony na poziomie kosztu 10 grupy W13 oraz 13 grup W12. Sumaryczny koszt monitorowania określono na poziomie ████████ PLN.

Z uwagi na doustną drogę podawania leku, koszt wydawania leku określono na podstawie porad ambulatoryjnych w zakresie świadczeń z programu lekowego.

W obliczeniach przyjęto jedną poradę ambulatoryjną (5.08.07.0000004 „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” 108,16 pkt [60]) na miesiąc leczenia.

Uwzględniając ww. założenia koszt podawania i monitorowania leczenia w cyklu miesięcznym określono na poziomie ████████ PLN.

3.6.4. KOSZT KORTYKOSTEROIDÓW I MONITOROWANIA ICH LECZENIA

Opierając się na opinii 4 czołowych ekspertów klinicznych z Polski (por. arkusz „PL_experts” modelu) oraz opinii Konsultanta Krajowego przedstawionej w [73] w analizie podstawowej przyjęto wykorzystanie kortykosteroidów ogólnodziałających podawanych wg schematu Pozzi u wszystkich pacjentów z analizowanej populacji.

Schemat ten zakłada podawanie dożylnie metyloprednizolonu oraz doustnego prednizolonu.

W chwili obecnej metyloprednizolon, który może być podawany dożylnie nie jest refundowany ze środków publicznych (refundacją objęci są pacjenci ze stwardnieniem rozsianym [37]), podczas gdy preparaty prednizolonu refundowane są we wszystkich wskazaniach [37].

Ankietowani eksperci kliniczni wskazali, że schemat Pozzi realizowany jest w Polsce. Pacjenci otrzymują metyloprednizolon w ramach hospitalizacji oraz receptę na refundowane preparaty prednizolonu.

Tym samym w ramach oceny kosztu stosowania i monitorowania leczenia kortykosteroidami ogólnodziałającymi uwzględniono: koszt 3-dniowej hospitalizacji w 1, 3. i 5. miesiącu leczenia, tj. miesiącach stosowania metyloprednizolonu dożylnie (pobyty związane z podaniem leku, przeprowadzeniem wszystkich badań, uwzględniające koszt leku), koszt porad ambulatoryjnych W12 w 2, 4. i 6. miesiącu leczenia (wizyty recepturowe i monitorujące) oraz koszt prednizolonu na receptę.

Przy ocenie kosztu 3-dniowej hospitalizacji związanej z przeprowadzeniem badań oraz podawaniem metyloprednizolonu dożylnie uwzględniono koszt grupy L84F „Inne choroby nerek < 66 r.ż.” wyceniony na 3 602,00 pkt [62].

Koszt całego schematu Pozzi przedstawiono poniżej.

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, Analiza ekonomiczna



Tabela 18. Koszt leczenia kortykosteroidami w analizie podstawowej.

	dawkowanie	Liczba podań	Dawka na podanie	Dawka całkowita	Koszt podania i badań	Koszt leku	Całkowity koszt
Metylprednizolon	1 g/dzień przez 3 dni na początku 1, 3 i 5 miesiąca	9	1,0 g	9 g	5 943,30 PLN/mies.	0 PLN/g	17 829,90 PLN
Prednizolon	0,5 mg/kg mc. co drugi dzień	91,3125	42,7 mg (0,5 x 85,4)	3899 mg	129 PLN/mies.	0,0657 PLN/mg	643,10 PLN

Całkowity koszt stosowania kortykosteroidów we wnioskowanym wskazaniu określono na poziomie 18 473,00 PLN.

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ uwzględnienia kosztu metyloprednizolonu na receptę (założenie refundacji jak wśród pacjentów ze stwardnieniem rozsianym) oraz brak hospitalizacji.

3.6.5. KOSZT LECZENIA ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH

Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych określono przy założeniu, że każde uwzględnione w opracowaniu zdarzenie niepożądane będzie wymagało hospitalizacji w ramach osobnych świadczeń, niezwiązanych z realizacją programu lekowego (identyfikacji dokonano na podstawie grupera JGP, przy uwzględnieniu danego zdarzenia jako głównego powodu hospitalizacji).

Uwzględnione koszty leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Przypisany kod ICD-10	JGP	Koszt [62]
Trądzik	L70	J49	2 630,10 PLN
Syndrom Cushinga	E24	K53F	7 443,15 PLN
Cukrzyca	E14.1	K40	5 720,55 PLN
Niestrawność	K30 (najtańszy)	F04	1 072,50 PLN
Duszność	R06.0	D37F	3 507,90 PLN
Obrzęk twarzy	R60.1 (najtańszy)	K05	1 362,90 PLN
Półpasiec	B02	J46	3 897,30 PLN
Nadciśnienie	I10	E88	4 730,55 PLN
Zaburzona tolerancja glukozy	R73.0 (najtańszy)	K34	5 113,35 PLN
Ropniak kolana	M00.8	H88	8 655,90 PLN
Niedokrwistość makrocytarna	D51.0	A30	10 109,55 PLN
Obrzęk obwodowy	R60.9 (najtańszy)	K05	1 362,90 PLN
Zapalenie opłucnej	J90	D26	5 162,85 PLN
Posocznica	A41.9	A30	10 109,55 PLN
Zatorowość płucna (poważne zdarzenie)	I26.9	D16	7 794,60 PLN
Zaburzenia czynności nerek (poważne zdarzenie)	N19	L83	3 507,90 PLN
Guz moszny	C63.2	L69	1 654,95 PLN
Sigma-zapalenie uchyłków	K57.3	F36	4 677,75 PLN
Wzrost transaminazy + kreatyniny	R94.5	G16	5 651,25 PLN
Zakażenia górnych dróg oddechowych	J06.8	C57	2 143,35 PLN
Wzrost masy ciała	R63.5	K25	4 879,05 PLN
Koronawirus infekcja (poważne zdarzenie)	B34.2	A30	10 109,55 PLN
Zapalenie płuc (poważne zdarzenie)	J18.9	D48	2 643,30 PLN
Ostre uszkodzenie nerek (poważne zdarzenie)	N17.9	L82	7 695,60 PLN
Nadciśnienie tętnicze – ciężkie (poważne zdarzenie)	I10	E87	6 246,90 PLN

Zdarzenie niepożądane	Przypisany kod ICD-10	JGP	Koszt [62]
Zwiększona liczba białych krwinek	D72.8	S06	4 930,20 PLN
Zwiększona liczba neutrofilii	D72.8	S06	4 930,20 PLN

3.6.6. KOSZT OPIEKI MEDYCZNEJ

W analizie uwzględniono koszt standardowej opieki medycznej uwzględniającej leki na receptę, konsultacje lekarskie, odrębne badania diagnostyczne, pobyty w szpitalu i ewentualne zabiegi chirurgiczne.

Koszt leków na receptę określono przy uwzględnieniu odsetka pacjentów i dawkowania przedstawionego w rozdziale 2.2. i kosztów jednostkowych przedstawionych w rozdziale 3.6.1. Koszt tych leków w cyklu wyniósł **133,46 PLN na cykl**.

Zarówno odsetek wykonywanych badań, jak i ich częstotliwości, określono na podstawie założeń modelu oryginalnego [52] (warunki brytyjskie, w części uwzględniające informacje źródłowe z analiz dla dapagliflozyny [87]). Zmodyfikowano wyłącznie sposób wyceny poszczególnych świadczeń celem dostosowania ich kosztu do warunków polskich.

Wyłącznie w przypadku kosztu leczenia szpitalnego wykorzystano opublikowane dane – wyniki badania Kent 2015 [56] przekonwertowane do PLN i zaktualizowane do aktualnych cen [54], [55].

Koszt opieki szpitalnej dla stanów CDK1 – CDK5 przedstawiono poniżej.

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie wrażliwości testowano wpływ ww. kategorii kosztu w zakresie od -100% (brak kosztu) do +100% (dwukrotnie wyższy koszt).

Koszt konsultacji lekarskich i badań określono przy założeniu, że konsultacja lekarska będzie rozliczana w ramach W12 (75 pkt [59]); w opracowaniu pominięto koszt dodatkowych badań krwi pacjenta (przyjęto, że rozliczane są w ramach grupy W12).

Koszt konsultacji lekarskich oraz badań przedstawiono poniżej.

Tabela 21. Koszt konsultacji lekarskich oraz badań krwi.

	Koszt wizyty	Liczba w roku [52]	Roczny koszt	Koszt w cyklu
CKD 1	75,00 pkt / 129,00 PLN	2	258,00 PLN	21,50 PLN
CKD 2	75,00 pkt / 129,00 PLN	2	258,00 PLN	21,50 PLN
CKD 3a	75,00 pkt / 129,00 PLN	2	258,00 PLN	21,50 PLN
CKD 3b	75,00 pkt / 129,00 PLN	2	258,00 PLN	21,50 PLN
CKD 4	75,00 pkt / 129,00 PLN	4	516,00 PLN	43,00 PLN
CKD 5	75,00 pkt / 129,00 PLN	4	516,00 PLN	43,00 PLN

Sumaryczny koszt stanów CKD

Tabela 22. Koszt stanów CKD.

	Koszt konsultacji i badań / cykl	Koszt opieki szpitalnej / cykl	Sumaryczny koszt w cyklu
CKD 1	21,50 PLN	304,84 PLN	326,34 PLN
CKD 2	21,50 PLN	304,84 PLN	326,34 PLN
CKD 3a	21,50 PLN	304,84 PLN	326,34 PLN
CKD 3b	21,50 PLN	304,84 PLN	326,34 PLN
CKD 4	43,00 PLN	1 067,38 PLN	1 110,38 PLN
CKD 5	43,00 PLN	3 742,47 PLN	3 785,47 PLN

Koszt dializoterapii

W opracowaniu uwzględniono częstotliwość oraz charakter zasobów medycznych zużywanych w trakcie dializoterapii zgodnie z warunkami brytyjskimi [52]. Wyjątkiem był odsetek pacjentów otrzymujących hemodializy – uwzględniono odsetek określony na podstawie danych z Polski (95,6%, 2019) [53].

Ocena kosztu dializoterapii została przedstawiona w tabeli poniżej.

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotektynowego, Analiza ekonomiczna



Tabela 23. Koszt dializoterapii.

	Koszt jednostkowy	Częstość	Liczba w roku	Roczny koszt	Koszt na cykl	Odsetek pacjentów
Hemodializa						95,6%
W szpitalu	2 409 PLN (średnia z 5.53.01.0001478 „Intensywna hemodializa” i 5.53.01.0001472 “Ciągłe leczenie nerkozastępcze” [64])	3 razy w tygodniu	156	375 804,00 PLN	31 317,00 PLN	37,55%
Hemodializa ambulatoryjnie	607,39 PLN (średnia ze świadczeń 5.10.00.0000091, 5.10.00.0000153, 5.10.00.0000092, 5.10.00.0000153)	3 razy w tygodniu	156	94 753,27 PLN	7 896,11 PLN	62,45%
Konsultacja lekarska	129,00 PLN (W12 [59])	Co kwartał	4	516,00 PLN	43,00 PLN	100,0%
Badania krwi	0,00 PLN (w ramach W12)	Co kwartał	4	0,00 PLN	0,00 PLN	100,0%
Transport	0,00 PLN (brak dodatkowego kosztu)	3 razy w tygodniu	156	0,00 PLN	0,00 PLN	100,0%
Dializa otrzewnowa						4,4%
Dializa otrzewnowa	376,79 PLN (5.10.00.0000051 [68])	Codziennie	365	137 624,01 PLN	11 468,67 PLN	100,0%
Konsultacja lekarska	0,00 PLN (w ramach W12)	Co kwartał	4	516,00 PLN	43,00 PLN	100,0%
Badania krwi	0,00 PLN (brak dodatkowego kosztu)	Co kwartał	4	0,00 PLN	0,00 PLN	100,0%
Dodatkowa hospitalizacja						100%
Hospitalizacja	5 651,25 PLN (L81 „Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.” [62])	Raz w roku	1	5 651,25 PLN	470,94 PLN	50,00%

Sumaryczny koszt dializoterapii w cyklu wyniósł **16 739,98 PLN na cykl**.

Koszt przeszczepu nerki

Koszt przeszczepu nerek oraz koszt opieki po przeszczepie określono na podstawie założeń analizy [76] oraz założeń modelu oryginalnego [52].

Koszt przeszczepu nerek określono przy uwzględnieniu:

- kosztu przygotowania do przeszczepu uwzględniającego świadczenia: 5.52.01.0001356 „Kwalifikacja do przeszczepu nerki - badanie wstępne” (2 395,00 pkt [63]) oraz 5.52.01.0001156 „Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby” (2 730,00 pkt [63]) lub 5.52.01.0001481 „Diagnostyka potencjalnego dawcy i pobranie wyłącznie nerki albo obu nerek” (8 980,00 pkt [63]).
- Kosztu przeszczepu (grupa L94 „Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.” o wycenie 45 589,00 pkt [62]).
- Kosztu oceny stanu przeszczepu na poziomie dodatkowych 11 konsultacji z lekarzem (W13, 133 PLN [59]).

Łączny koszt przeszczepu określono na poziomie **91 350,71 PLN za zdarzenie**.

Wśród pacjentów po przeszczepie nerki uwzględniono supresję układu immunologicznego (takrolimus w dawce 0,25 mg na kg masy ciała na dobę; 2 536,18 PLN/cykl przy koszcie jednostkowym 3,9028 PLN/mg [37], [71] oraz masie ciała pacjenta również 85,4 kg), zasoby medyczne jak wśród pacjentów w stanie CKD3b (326,34 PLN/cykl), dwie dodatkowe konsultacje z lekarzem w roku (W12; 21,50 PLN/cykl) oraz dodatkową hospitalizację u 50% pacjentów (L84F „Inne choroby nerek < 66 r.ż.” [62]; 470,94 PLN/cykl) [52].

Koszt opieki po przeszczepie wyniósł **3 124,07 PLN na cykl**.

3.7. DYSKONTOWANIE

W ramach analizy podstawowej uwzględniono dyskontowanie efektów klinicznych (m.in. lat życia, lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0% [1], [3] a w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych [1] oraz dwukrotnie wyższych niż w analizie podstawowej przy ocenie wpływu, dopełniającego do poprzedniego scenariusza, wzrostu stóp dyskontowych (testując w scenariuszach zmianę $\pm 100\%$ wartości podstawowych).

3.8. METODY ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

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

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania (przeprowadzono analizę scenariuszową).

Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w tabeli poniżej.

Tabela 24. Scenariusze analizy wrażliwości.

Nr	Opis scenariusza	
DSA 00	Analiza podstawowa	
DSA 01	Stopy dyskontowe $\pm 100\%$	-100% (stopa=0%)
DSA 02		+100% (dwukrotnie wyższa)
DSA 03	Horyzont czasowy: 10 - 100 lat	10 lat
DSA 04		100 lat
DSA 05	Charakterystyki pacjentów: 95% CI	95% LCI
DSA 06		95% UCI
DSA 07	Rozkład CKD: opcjonalne źródła	UK RaDaR
DSA 08		UK RaDaR (bez CKD 4)
DSA 09	% hemodializ: 95% CI	95% LCI
DSA 10		95% UCI
DSA 11	Dane kliniczne z części A badania	
DSA 12	Ryzyko CKD5: opcjonalne dane	<i>UK RADAR data: ACEi & ARB patients</i>
DSA 13		<i>UK RADAR data: All patients</i>
DSA 14		<i>LGH data with HR applied</i>
DSA 15	Ryzyko CKD5: opcjonalne modele parametryczne	<i>Exponential</i>
DSA 16		<i>Generalised gamma</i>
DSA 17		<i>Gompertz</i>
DSA 18		<i>Log-logistic</i>
DSA 19		<i>Log-normal</i>
DSA 20		<i>Weibull</i>
DSA 21		<i>Gamma</i>
DSA 22	HR wystąpienia CKD5 - Kinpeygo: 95% CI	95% LCI
DSA 23		95% UCI
DSA 24	Okres występowania efektu Kinpeygo: 1 - 3 lat (teoretyczny, ITT)	rok
DSA 25		3 lata
DSA 26	Ryzyko zgonu: opcjonalne dane [88]	Greene et al. (2019)
DSA 27		Hastings et al. (2018)
DSA 28	Wagi użyteczności: opcjonalne źródło [80], [81]	Gorodetskaya et al. (2005)

Nr	Opis scenariusza	
DSA 27		Hastings et al. (2018)
DSA 28	Wagi użyteczności: opcjonalne źródło [80], [81]	Gorodetskaya et al. (2005)
DSA 29	Wpływ wieku na wagi użyteczności: opcjonalne założenia	brak
DSA 30		<i>raw data from Golicki & Niewada, 2015</i>
DSA 31	Bez etapu redukcji dawki do 8 mg/d	
DSA 32	Z etapem redukcji dawki do 4 mg/d	
DSA 33	Moment zakończenia leczenia zgodny z TTD	
DSA 34	Liczba kursów leczenia: 1 - 3	1 kurs
DSA 35		3 kursy (2 dodatkowe)
DSA 36	Pominięto RDI	
DSA 37	Czas pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia: $\pm 25\%$	-25%
DSA 38		+25%
DSA 39	Efekt Kinpeygo w kolejnych cyklach: 0,5 - 1,0	0,5
DSA 40		1,0
DSA 41	Wpływ kortykosteroidów na prawdopodobieństwa przejść: 95% CI	95% LCI
DSA 42		95% UCI
DSA 43	HR wystąpienia CKD5 - Kortykosteroidy: 95% CI	95% LCI
DSA 44		95% UCI
DSA 45	Okres występowania efektu Kortykosteroidów: 1 - 3 lat	rok
DSA 46		3 lata
DSA 47	Ryzyko zgonu: 95% CI	95% LCI
DSA 48		95% UCI
DSA 49	Całe opakowania wydawane pacjentom (również przy etapie ze zredukowaną dawką)	
DSA 50	Koszt leków w opiece standardowej: $\pm 100\%$	-100%
DSA 51		+100%
DSA 52	Koszt kortykosteroidów na podstawie cen leków nier refundowanych w tym wskazaniu	
DSA 53	Koszt kortykosteroidów i ich podawania: 95% CI	95% LCI
DSA 54		95% UCI
DSA 55	Koszt hospitalizacji w stanach CKD: $\pm 100\%$	-100%
DSA 56		+100%
DSA 57	Schemat leczenia wg STOP-IGAN	
DSA 58	Perspektywa wspólna	
DSA 59	Koszt leków refundowanych w Polsce: min.-maks.	minimum
DSA 60		maksimum
DSA 61	Częstotliwość wizyt w opiece standardowej: $\pm 100\%$	-100%
DSA 62		+100%
DSA 63	Koszt dializ: $\pm 100\%$	-100%
DSA 64		+100%
DSA 65	Koszt przeszczepu i opieki: $\pm 100\%$	-100%
DSA 66		+100%
DSA 67	Koszt zdarzeń niepożądanych: $\pm 100\%$	-100%
DSA 68		+100%
DSA 69	Wagi użyteczności: 95% CI	95% LCI
DSA 70		95% UCI
DSA 71	Wagi użyteczności populacji generalnej: 95% CI	

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu $UPCR \geq 1,5$ g/g. Analiza ekonomiczna.



Nr	Opis scenariusza	
DSA 72		95% UCI
DSA 73	Utrata użyteczności i okres występowania AE: 95% CI	95% LCI
DSA 74		95% UCI
DSA 75	Prawdopodobieństwa przejść do dializ i przeszczepu: 95% CI	95% LCI
DSA 76		95% UCI
DSA 77	Zdarzenia niepożądane, występowanie: 95% CI	95% LCI
DSA 78		95% UCI

W ramach analizy wrażliwości zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Przy parametrach, dla których nie zidentyfikowano zakresu zmienności (np. kosztów jednostkowych dla których nie zidentyfikowano opcjonalnych wartości) przyjęto błąd standardowy na poziomie 25% wartości podstawowej. 95% CI dla tych wartości określa zakres zmienności na poziomie około $\pm 50\%$ wartości podstawowej. Dodatkowo testowano te parametry w zakresie $\pm 100\%$ wartości podstawowej w celu zbadania ich wpływu na wnioski.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości dla analizy kosztów-użyteczności uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych z wyjątkiem cen wnioskowanej technologii, stóp dyskontowych i długości horyzontu czasowego. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta; w przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma; dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru (szczegóły w modelach analiz ekonomicznych).

3.9. WYKAZ PARAMETRÓW ANALIZY EKONOMICZNEJ

W tabeli poniżej przedstawiono wszystkie parametry i założenia uwzględnione w analizie podstawowej.

Tabela 25. Parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło										
Roczne stopy dyskontowe dla kosztów i efektów	3,5% i 5%, do 1. cyklu analiz	Wytyczne AOTMiT [1]										
Próg opłacalności	190 380 PLN za dodatkowy QALY	Wytyczne AOTMiT [1]										
Ceny wnioskowanej technologii	Osobna grupa limitowa, 0% dopłata pacjenta [REDACTED]	Wnioskodawca										
Dawkowanie wnioskowanej technologii	16 mg/d (4 kaps./d) przez okres 9 miesięcy oraz 8 mg/d (2 kaps./d) przez dodatkowe 2 tygodnie RDI: 95,73% Zużycie: brak korekty połowy cyklu, odsetek pacjentów na leczeniu zgodnie z danymi z badania, wydawanie pacjentom całkowitej liczby kapsułek zgodnie z dawkowaniem w danym miesiącu (współdzielenie opakowań leku) Możliwość 1 dodatkowego kursu leczenia u 75% pacjentów, którzy zakończyli ostatni kurs i znajdują się w stanach CKD1-CKD3b [REDACTED]	NefIgArd Nef-301 Model oryginalny [52]										
Opieka standardowa	Leki z BSC stosowane u wszystkich pacjentów z wyjątkiem pacjentów w trakcie dializoterapii oraz pacjentów, u których przeprowadzono przeszczep nerki. maksymalna zalecana dawka inhibitora konwertazy angiotensyny, maksymalna zalecana dawka antagonisty receptora angiotensyny II, inne leki z badania w DDD Dodatkowo: dapagliflozyna u [REDACTED] pacjentów Szczegóły w tabeli 1.	Założenia, Model oryginalny [52]; [71]										
Kortykosteroidy	U wszystkich: dożylne podawanie metyloprednizolonu w dawce 1 g/d przez trzy dni miesiąca 1, 3 i 5 oraz prednizolonu doustnie w dawce 0,5 mg na kg m. c. co drugi dzień przez 6 miesięcy Pominięto immunosupresję z badania STOP-IgAN	Założenia, STOP-IgAN [85], [86], Analiza kliniczna [41], Model oryginalny [52];										
Charakterystyki pacjentów	[REDACTED]	NefIgArd Nef-301 (UPCR \geq 1,5 g/g) Model oryginalny [52]										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CKD 1</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>CKD 2</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>CKD 3a</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> <tr> <td>CKD 3b</td> <td>[REDACTED]</td> </tr> </tbody> </table>			CKD 1	[REDACTED]	CKD 2	[REDACTED]	CKD 3a	[REDACTED]	CKD 3b	[REDACTED]	
CKD 1	[REDACTED]											
CKD 2	[REDACTED]											
CKD 3a	[REDACTED]											
CKD 3b	[REDACTED]											

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotektynego. Analiza ekonomiczna



Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
Efekty kliniczne wnioskowanej technologii i kortykosteroidów		NefIgArd Nef-301 (UPCR $\geq 1,5$ g/g) Model oryginalny [52] STOP-IgAN [85], [86] Porównanie pośrednie z kortykosteroidami
Profil bezpieczeństwa	Wszystkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, występujące u co najmniej 4% pacjentów w dowolnej grupie badania NefIgArd Nef-301 (pełna populacja badania) związane z leczeniem ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta w dowolnej grupie badania NefIgArd Nef-301 (pełna populacja badania) dodatkowe zdarzenia raportowane dla kortykosteroidów (ograniczona liczba: tylko zagregowane, tylko liczba zdarzeń, itd.)	NefIgArd Nef-301 (UPCR $\geq 1,5$ g/g) Model oryginalny [52] STOP-IgAN [85], [86]
Perspektywa ekonomiczna	Płatnik publiczny = wspólna Uwzględnienie dopłat pacjentów do leku (przy założeniu, że wszyscy pacjenci są poniżej 65 roku życia, tj. brak 100% refundacji u chorych w wieku 65 lat i starszych): nieznaczny wpływ na wyniki	Założenie
Horyzont czasowy	Dożywotni = do ukończenia 100 roku życia = 57,6 lat Cykl miesięczny, korekta połowy cyklu	Założenie
Struktura modelu	Stany CKD zależne od poziomu eGFR, stany obrazujące leczenie schyłkowej niewydolności nerek	Model oryginalny [52] Inne modele dla interwencji IgAN [76], [80], [81], [82], [87]
Prawdopodobieństwa przejść między stanami CKD1 – CKD 4: 0 – 24 mies.	Wnioskowana technologia, SoC: dane z NefIgArd Nef-301 (część B) Kortykosteroidy: kalibracja w celu określenia różnicy w eGFR po 24 mies. vs SoC jak w przypadku porównania pośredniego (wskaźnik korekty: [redacted])	NefIgArd Nef-301 (UPCR $\geq 1,5$ g/g) Model oryginalny [52]

Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
	Szczegóły w tabeli 5.	
Prawdopodobieństwa przejść między stanami CKD1 – CKD 4: 25+ mies.	Jak dla SoC w okresie 0 - 24 mies. Kolejny kurs leczenia Kinpeygo: jak w okresie 0 - 24 mies. pomniejszony do poziomu 90%	NefIgArd Nef-301 (UPCR \geq 1,5 g/g) Model oryginalny [52]
Prawdopodobieństwa przejść między stanami CKD4 – CKD 5:		UK RaDaR Inker 2019 [89] Model oryginalny [52]
Prawdopodobieństwa przejść ze stanu CKD5	Szczegóły w tabeli 7.	Model oryginalny [52] model przedkładany NICE [87] DAPA-CKD [83]
Ryzyko zdarzeń niepożądanych	Szczegóły w tabeli 8.	NefIgArd Nef-301 STOP-IgAN [85], [86]
Prawdopodobieństwo zgonu	Ryzyko bazowe jak dla osoby z populacji polskiej (tabela 9.) zwiększone w oparciu o wskaźniki określone dla poszczególnych stanów na podstawie danych z UK RaDaR (tabela 10.)	GUS [46] UK RaDaR
Wagi użyteczności	Wagi użyteczności stanów: tabela 11. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia: tabela 12. Uwzględniono wpływ starzenia się kohorty na wagi użyteczności (wariant z intra- i ekstrapolacją danych [47])	Model oryginalny [52] Cooper 2020 [77] model przedkładany NICE [87] [47]
Koszt wydawania i monitorowania Kinpeygo		Program lekowy [58]-[60]
Koszt kortykosteroidów	Składowe: a) koszt 3-dniowej hospitalizacji w 1, 3. i 5. miesiącu leczenia, tj. miesiącach stosowania metyloprednizolonu dożylnie (pobyty związane z podaniem leku, przeprowadzeniem wszystkich badań, uwzględniające koszt leku), b) koszt porad ambulatoryjnych W12 w 2, 4. i 6. miesiącu leczenia (wizyty recepturowe i monitorujące) c) koszt prednizolonu na receptę Metyloprednizolon dożylnie przez 3 dni, badania i pobyt pacjenta: L84F „Inne choroby nerek < 66 r.ż.” Całkowity koszt stosowania kortykosteroidów: 18 473,00 PLN Szczegóły w tabeli 18.	Założenia, [37], [62], [71]

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotektoryjnego. Analiza ekonomiczna



Parametr(u) / założenie	Wartość parametru(ów)	Źródło
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Kalkulacja przy założeniu konieczności hospitalizacji tylko z przyczyny zdarzenia niepożądanego szczegóły w tabeli 19.	Założenia, [62]
Koszt opieki medycznej	<p>Koszt leków: 133,46 PLN na cykl</p> <p>Koszt opieki szpitalnej w stanach CKD1 – CKD5: wyniki badania Kent 2015 [56] przekonwertowane do PLN i zaktualizowane do aktualnych cen [54], [55]</p> <p>Koszt opieki ambulatoryjnej w stanach CKD1 – CKD5: [52], [59], [87]</p> <p>Koszt stanów CKD1 – CKD5 przedstawiono w tabelach 20-22</p> <p>Koszt dializoterapii: zasoby z warunków brytyjskich + odsetek hemodializ w Polsce (95,6%) Wypadkowy koszt: 16 739,98 PLN na cykl</p> <p>Koszt przeszczepu i przygotowania do przeszczepu: 91 350,71 PLN za zdarzenie Koszt opieki po przeszczepie: 3 124,07 PLN na cykl (takrolimus w dawce 0,25 mg na kg masy ciała na dobę, zasoby medyczne jak wśród pacjentów w stanie CKD3b, dwie dodatkowe konsultacje z lekarzem w roku, dodatkowa hospitalizacja u 50% pacjentów)</p>	<p>Zasoby: Założenia, [52]-[56], [59], [76], [87]</p> <p>Wyceny: [37], [59], [62], [63], [64], [68], [71]</p>

Szczegóły dotyczące ww. parametrów przedstawiono w dołączonym do niniejszego opracowania skróście MS Excel zawierającym model decyzyjny.

4. WYNIKI ANALIZY EKONOMICZNEJ

4.1. WYNIKI ANALIZY PODSTAWOWEJ

Zestawienie kosztów-konsekwencji i wyniki analizy kosztów-użyteczności stosowania produktu leczniczego Kinpeygo® w leczeniu pacjentów z IgAN, w horyzoncie trwania życia pacjenta (57,6 lat), przedstawiono w tabeli poniżej.

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsułek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego



Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 57,6 lat).

		Kinpeygo®	Opieka standardowa	Kortykosteroidy	vs Opieka standardowa	vs Kortykosteroidy
Niedzdykontowane lata życia bez dializ, przeszczepu i CKD 5		7,494	5,785	5,884	1,709 (+30%)	1,611 (+27%)
Niedzdykontowane lata życia z CKD < 3		0,919	0,535	0,543	0,384 (+72%)	0,376 (+69%)
Zdyskontowane lata życia, LY		14,455	14,361	14,358	0,094 (+1%)	0,097 (+1%)
Zdyskontowane lata życia bez dializ, przeszczepu i CKD 5		6,423	5,053	5,136	1,370 (+27%)	1,287 (+25%)
Zdyskontowane lata życia z CKD < 3		0,860	0,510	0,517	0,350 (+69%)	0,343 (+66%)
Zdyskontowane lata życia skorygowane o jakość, QALY		9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
Koszt Kinpeygo lub kortykosteroidów (ambulatoryjnie)	bez RSS					
	z RSS					
Koszt opieki standardowej						
Koszt wydawania/podawania, monitorowania i leków w szpitalu						
Koszt stanów klinicznych:	CKD 1					
	CKD 2					
	CKD 3a					
	CKD 3b					
	CKD 4					
	Schyłkowa niewydolność nerek					
	Dializy					
	Przeszczep					
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (AE)						
Pozostałe koszty						
Koszt opieki końca życia						
Sumaryczny koszt	bez RSS					
	z RSS					
	bez RSS	-	-	-	661 724 PLN/QALY	673 836 PLN/QALY

4.1. Wyniki analizy podstawowej



		Kinpeygo®	Opieka standardowa	Kortykosteroidy	vs Opieka standardowa	vs Kortykosteroidy
Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, ICUR	z RSS					
Progowe ceny zbytu netto	bez RSS	-	-	-		
Progowe ceny dla szpitala	z RSS	-	-	-		

W ramach modelowania wyników zdrowotnych wykazano, że dodanie produktu leczniczego Kinpeygo® do standardowej opieki medycznej w przypadku pacjentów z nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g powoduje (wartości niezdyskontowane):

- przedłużenie średniej długości życia bez dializ, przeszczepu i CKD 5 (schyłkowa niewydolność nerek) o: 1,709 roku (+30%) względem samej opieki standardowej oraz 1,611 roku (+27%) względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;
- przedłużenie średniej długości życia z CKD <3 o: 0,384 roku (+72%) względem samej opieki standardowej oraz 0,376 roku (+69%) względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

W ramach analizy ekonomicznej ustalono, że stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g w horyzoncie trwania życia (57,6 roku) jest:

- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia bez dializ, przeszczepu i CKD 5 o: 1,370 roku względem samej opieki standardowej oraz 1,287 roku względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia o: 0,094 roku względem samej opieki standardowej oraz 0,097 roku względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;
- związane ze wzrostem zdyskontowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość (QALY) o: 0,372 roku względem samej opieki standardowej oraz 0,354 roku względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych;
- droższe o: [REDACTED] lub [REDACTED] względem samej opieki standardowej;
- droższe o: [REDACTED] lub [REDACTED] względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych.

Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności określono na poziomie:

- względem samej opieki standardowej:
 - 661 724 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS; [REDACTED]
- względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych:
 - 673 836 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS; [REDACTED]

Wszystkie przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności były wyższe od przyjętego progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY).

4.2. WYNIKI ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

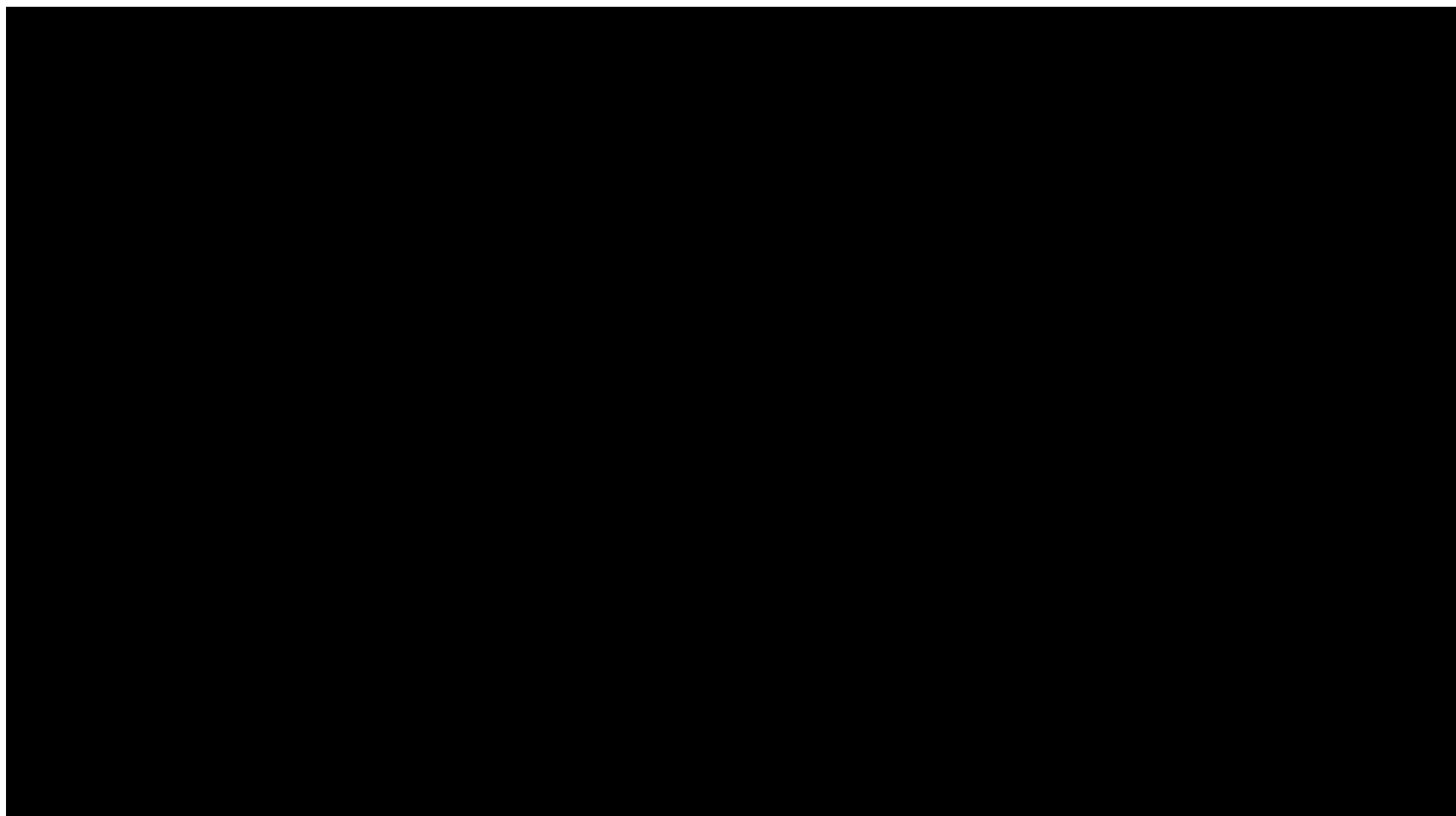
4.2.1. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

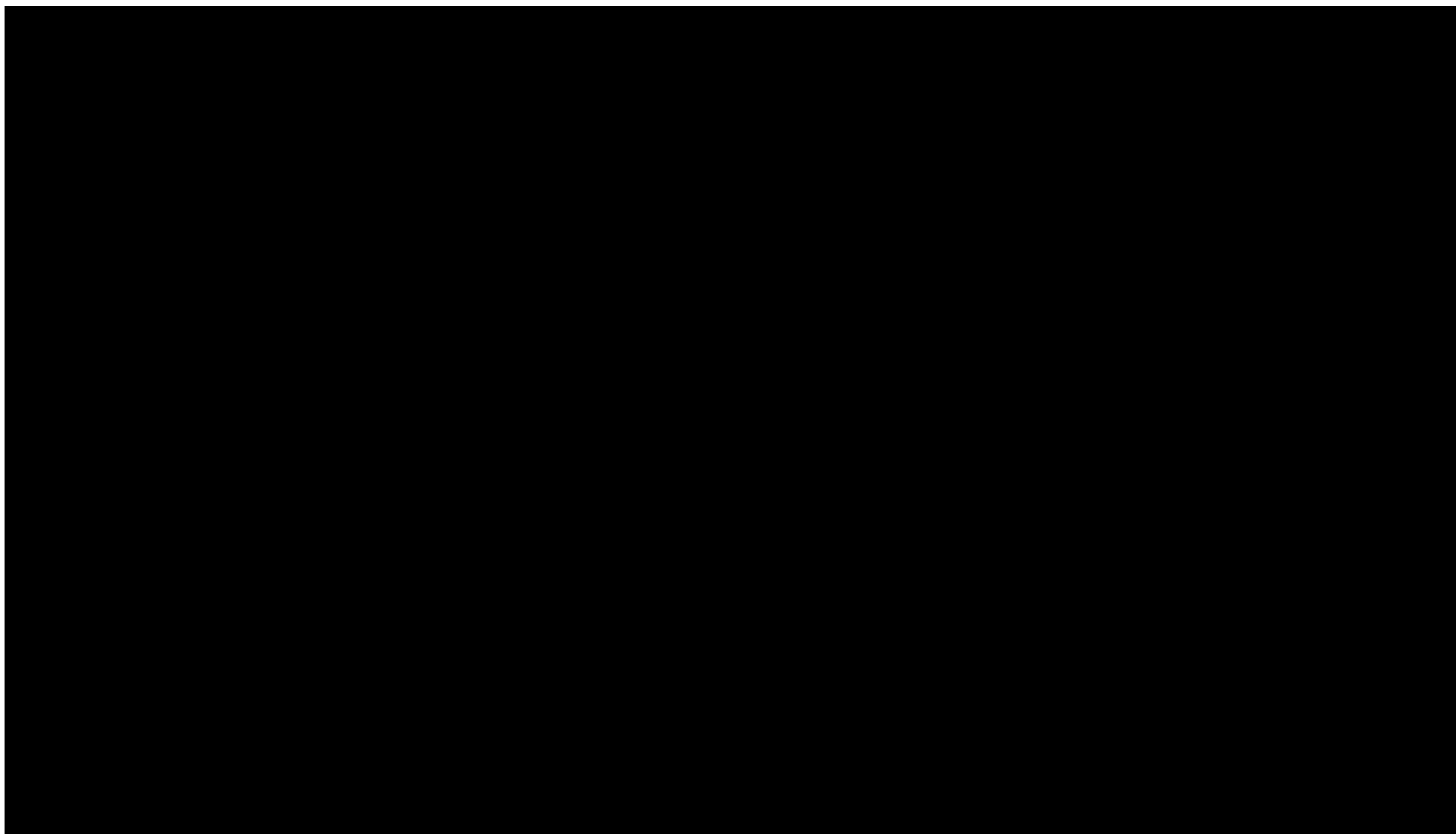
Wyniki analizy wrażliwości pod postacią wszystkich istotnych punktów końcowych przedstawiono w arkuszach „SA_CUA” i „SA_CUA_plot” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz w rozdziale 12.3. niniejszego opracowania.

Diagramy tornado dla wartości inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności przedstawiono poniżej.

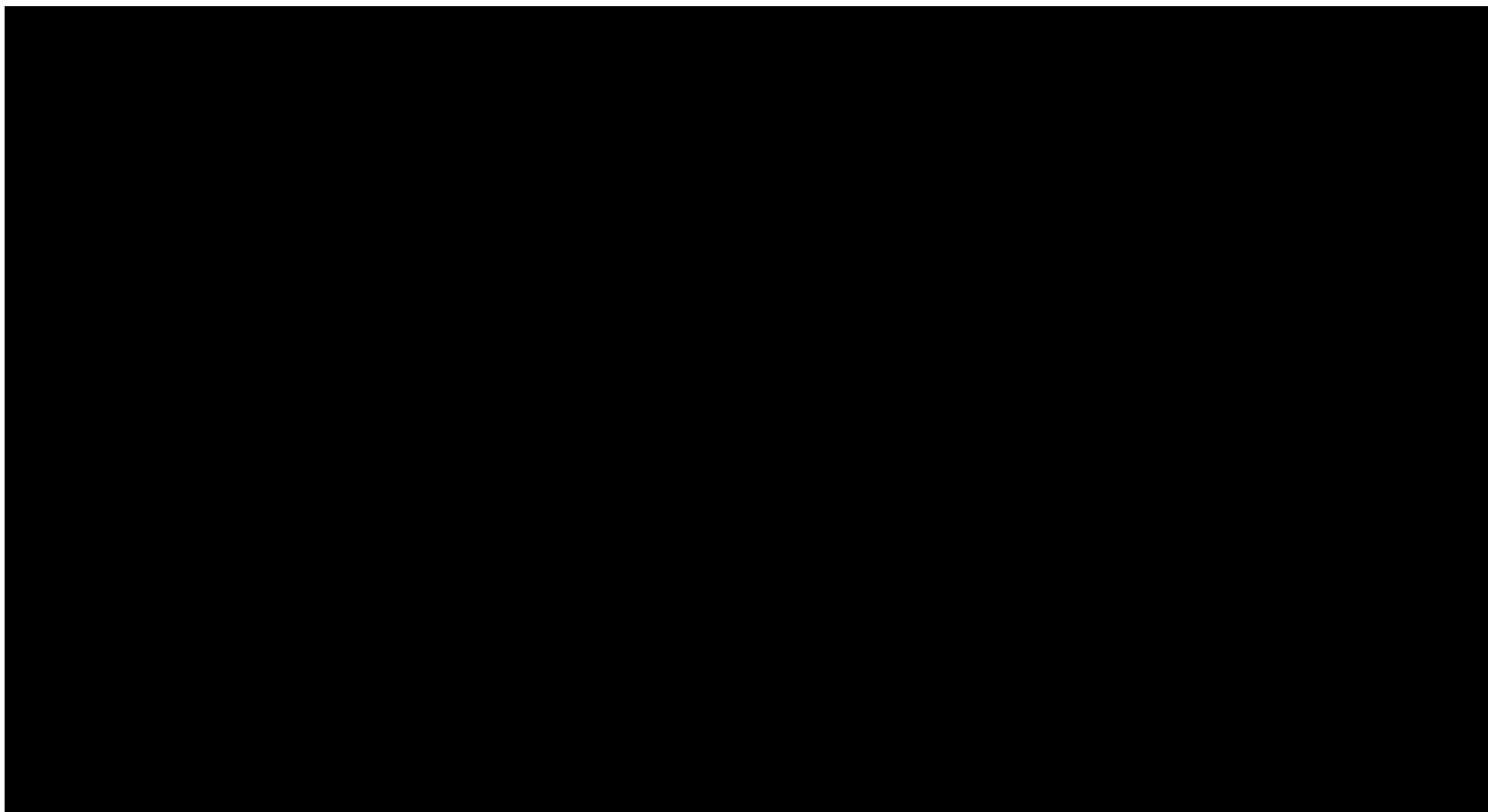
Przerywaną, czerwoną linią oznaczono próg opłacalności na poziomie 190 380 PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość.

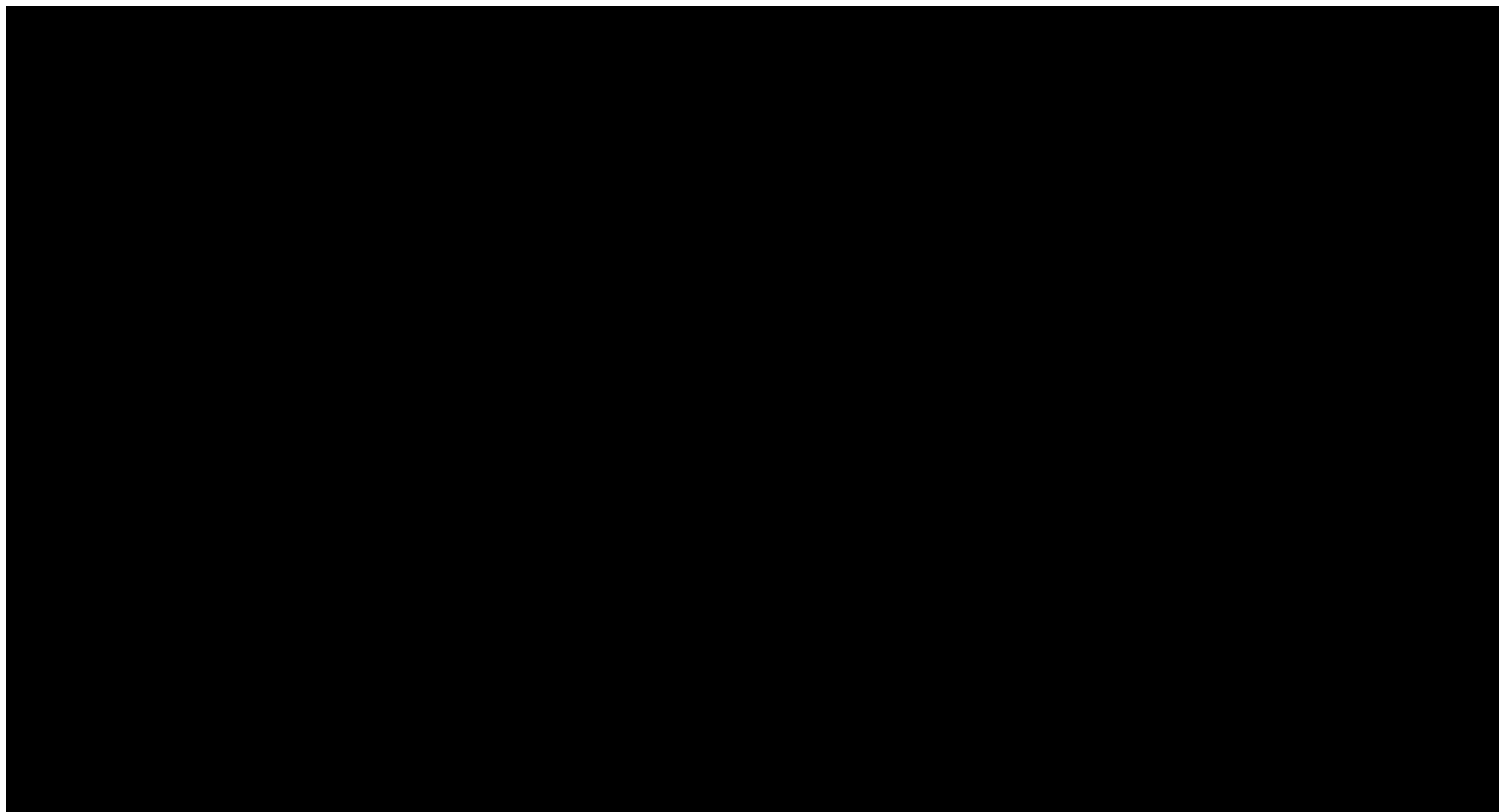
Kinpeygo® (mikronizowany budesonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, Analiza ekonomiczna





Kinpeygo® (mikronizowany budesonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, Analiza ekonomiczna





Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała stabilność wniosków z analizy podstawowej.

W wariacie bez RSS wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® w miejsce komparatorów jest związane

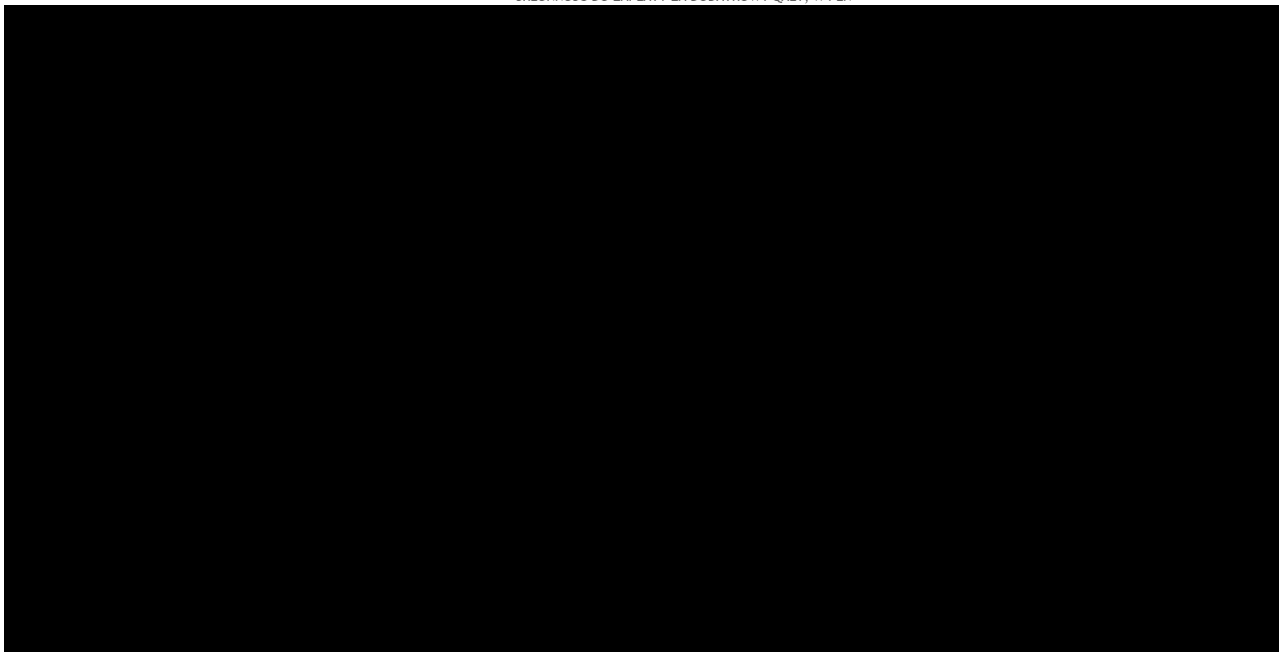
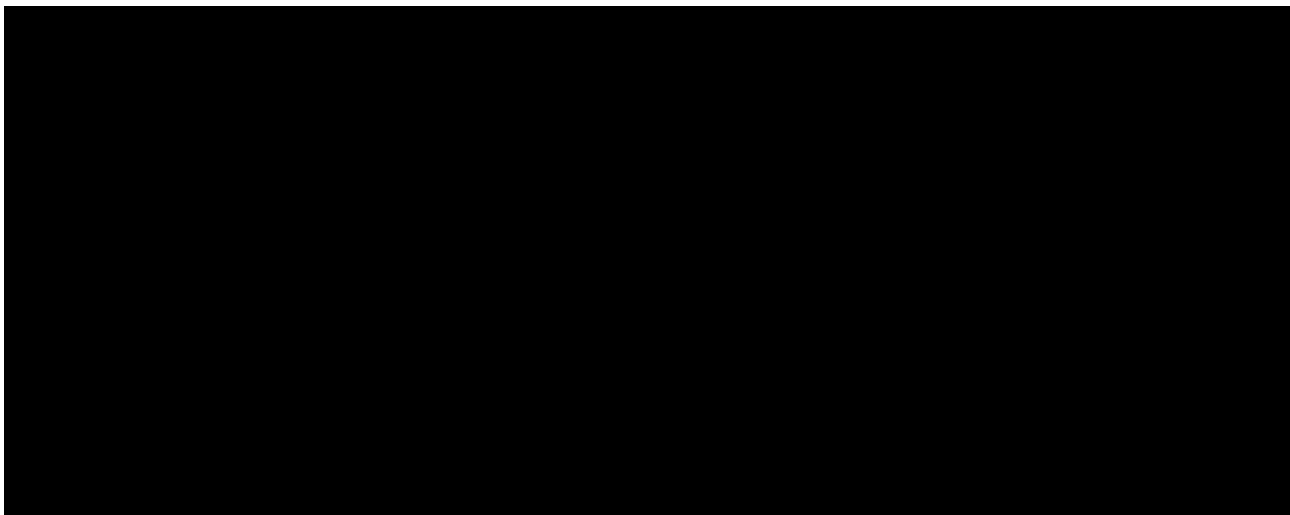
[Redacted text block]

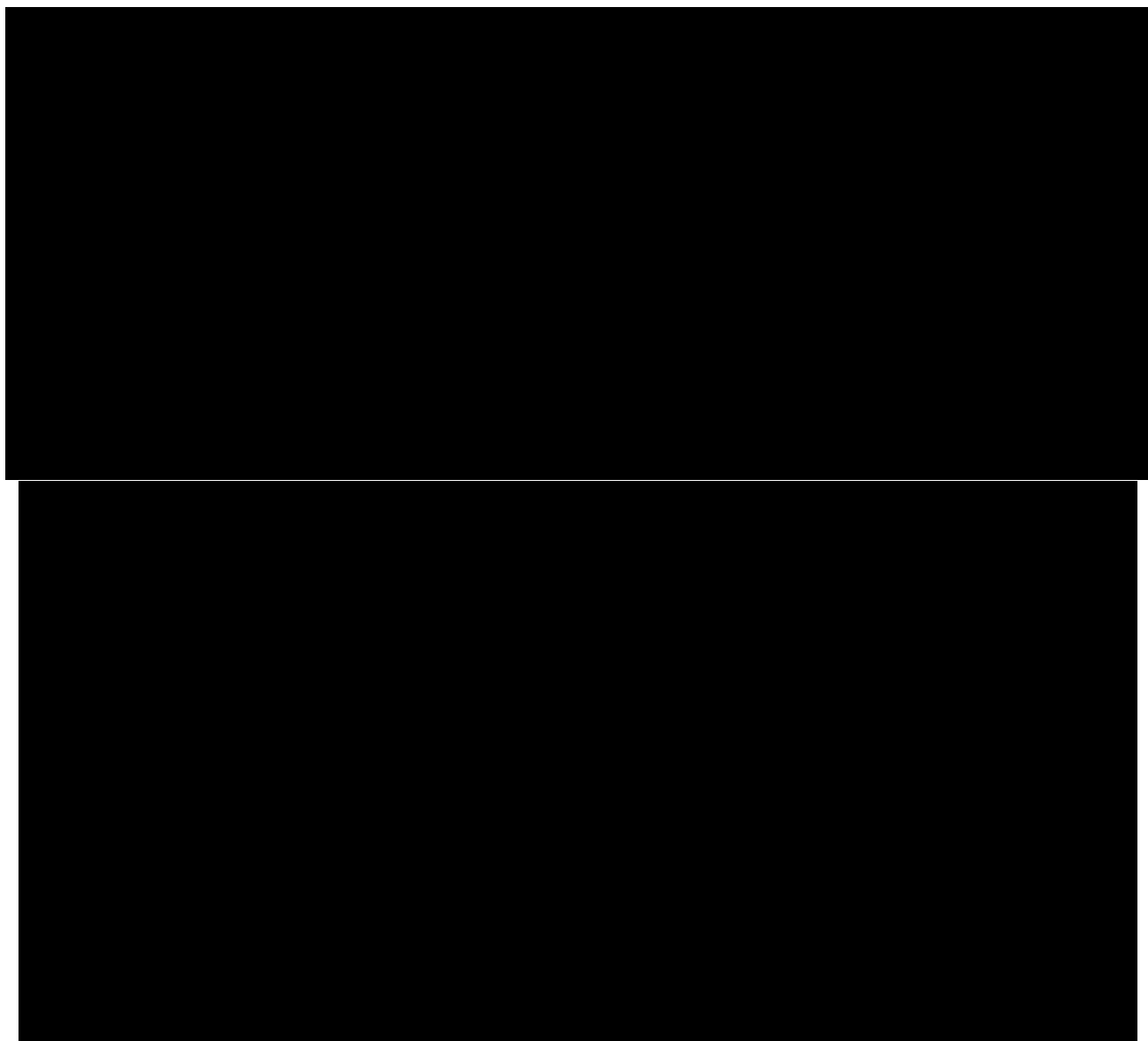
[Large redacted text block]



4.2.2. WYNIKI PROBABILISTYCZNEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przedstawiono w arkuszu „PSA” modelu dołączonego do niniejszego opracowania oraz poniżej.





Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej przedstawiono poniżej.

Tabela 27. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.

		Średnia	95% LCI	95% UCI
Z RSS				
QALY	Kinpeygo (z RSS)			
	Opieka standardowa			
	Kortykosteroidy			
	Różnica vs Opieka standardowa			
	Różnica vs Kortykosteroidy			
	Kinpeygo (z RSS)			
	Opieka standardowa			

		Średnia	95% LCI	95% UCI			
Koszt całkowity (PLN)	Kortykosteroidy	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
	Różnica vs Opieka standardowa						
	Różnica vs Kortykosteroidy						
ICUR (PLN/QALYG)	vs Opieka standardowa						
	vs Kortykosteroidy						
Progowa cena	vs Opieka standardowa						
	vs Kortykosteroidy						
Bez RSS							
QALY	Kinpeygo (z RSS)				[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	Opieka standardowa						
	Kortykosteroidy						
	Różnica vs Opieka standardowa						
	Różnica vs Kortykosteroidy						
Koszt całkowity (PLN)	Kinpeygo (z RSS)						
	Opieka standardowa						
	Kortykosteroidy						
	Różnica vs Opieka standardowa						
	Różnica vs Kortykosteroidy						
ICUR (PLN/QALYG)	vs Opieka standardowa						
	vs Kortykosteroidy						
Progowa cena	vs Opieka standardowa						
	vs Kortykosteroidy						

W ramach analizy wrażliwości nie zidentyfikowano przesłanek do zmiany wniosku w odniesieniu do analizy podstawowej.

5. OGRANICZENIA NINIEJSZEJ ANALIZY

Do podstawowych ograniczeń analizy zaliczono ograniczoną dostępność dowodów naukowych najwyższej wiarygodności, które potwierdzają skuteczność wnioskowanej technologii w kolejnych kursach leczenia, brak wiarygodnych danych klinicznych pozwalających ocenić skuteczność kortykosteroidów ogólnoustrojowych stosowanych u niektórych pacjentów w Polsce (m.in. brak możliwości przeprowadzenia w pełni wiarygodnego porównania pośredniego) i ograniczoną liczbę danych dotyczących pacjentów z IgAN umożliwiającą wiarygodne modelowanie (wagi użyteczności pacjentów z IgAN, koszt analizowanych stanów klinicznych), co związane jest przede wszystkim z charakterem analizowanego schorzenia będącego rzadką chorobą.

Niemniej jednak ww. ograniczenia dotyczą wszystkich innych zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dla leków sierocych.

6. WALIDACJA WYNIKÓW NINIEJSZEGO OPRACOWANIA

6.1. WALIDACJA WEWNĘTRZNA

Wykorzystany model decyzyjny został poddany walidacji wewnętrznej w celu uniknięcia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu; systematycznie testowano model, wprowadzając dozwolone skrajne wartości wejściowe i uzyskując oczekiwane wyniki symulacji; testowano również powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych. Nie zidentyfikowano błędów i nie uzyskano nieoczekiwanych wyników – walidację wewnętrzną przeprowadzono z pozytywnym wynikiem.

6.2. ZGODNOŚĆ WYNIKÓW NINIEJSZEJ ANALIZY Z WYNIKAMI OPUBLIKOWANYCH ANALIZ

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozważanego problemu decyzyjnego (por. rozdział 12.2.) zidentyfikowano 4 źródła informacji [52], [80], [81], [82] (3 badania) dotyczące oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii.

Wszystkie zidentyfikowane badania opierały się na modelach o podobnej strukturze i wykorzystywały podobne założenia. Wyjątkowo w badaniu [82] przyjęto, że efekt stosowania wnioskowanej technologii przez 9 miesięcy (1 runda leczenia) utrzyma się przez całe życie pacjenta. W pozostałych badaniach

przyjęto okres występowania efektu na poziomie okresu obserwacji badania NefIgArd (do maksymalnie 2 lat od randomizacji).

Model oryginalny [52], którego poprawioną i zaktualizowaną wersję uwzględniono w niniejszym opracowaniu, wskazywał na przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorami (opieka standardowa z lub bez kortykosteroidów) przy niewielkich dodatkowych kosztach lub oszczędnościach, w zależności od przyjętej liczby cykli leczenia wnioskowaną technologią.

Brytyjska agencja HTA potwierdziła poprawność struktury modelu oryginalnego oraz większości jego założeń, w tym przede wszystkim poprawność wyboru wag użyteczności (dotyczących populacji szerszej od ocenianej) oraz założeń w zakresie kosztów uwzględnionych w tym modelu [52].

W pozostałych badaniach [81], [82], [83] uwzględniono dane kliniczne dotyczące pełnej populacji badania NefIgArd (UPCR \geq 0,8) oraz wyniki zdrowotne obserwowane w części A badania (do 1 roku obserwacji od momentu włączenia).

Tylko badanie [52] uwzględniało w analizie podstawowej dwie rundy leczenia z wykorzystaniem wnioskowanej technologii, w pozostałych badaniach analiza podstawowa opierała się na 1 rundzie leczenia. W niniejszej analizie uwzględniono założenia analogiczne jak w modelu oryginalnym [52].

Dostępne wyniki opublikowanych analiz przedstawiono poniżej.

Tabela 28. Wyniki innych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii.

Badanie	Komparator	Efekt kliniczny	Koszt	ICUR
NICE [52] (UK, 56 lat; UPCR \geq 1,5)	Opieka standardowa	Brak danych	Brak danych	■ GBP/QALY
	Kortykosteroidy (prednizolon)	Brak danych	Brak danych	Okolo ■ GBP/QALY
[80], [81] (USA, dożywni; pełna populacja badania NefIgArd)	Opieka standardowa	+0,247 (1 runda leczenia; efekt do 2 lat)	■ USD	■ USD/QALY
[82] (USA, dożywni; pełna populacja badania NefIgArd)	Opieka standardowa	+0,959 (1 runda leczenia; efekt do końca życia)	■ USD	dominacja

Za potencjalne różnice między wynikami niniejszego modelu oraz modeli opublikowanych mogą odpowiadać odmienne warunki przeprowadzanych analiz (dane dotyczące wag użyteczności, ryzyka zgonu osób z populacji generalnej danego kraju), odmienna wysokość stóp dyskontowych, odmienne dostępne dane kliniczne (w niniejszym modelu uwzględniono aktualne dane kliniczne z całego okresu obserwacji badania NefIgArd Nef-301, z włączeniem danych z części B badania) i różny zakres danych

klinicznych (w niniejszym modelu uwzględniono dane dotyczące uczestników badania NefIgArd Nef-301 z UPCr $\geq 1,5$ g/g).

6.3. WALIDACJA ZEWNĘTRZNA

Nie zidentyfikowano dokładnych informacji (dotyczących pacjentów z populacji wskazanej we wniosku z Polski) mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

7. DYSKUSJA

Przedmiotem opracowania była ocena ekonomiczna finansowania ze środków publicznych produktu Kinpeygo® w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g.

W ramach analizy ekonomicznej wykorzystano opublikowane źródła informacji oraz dane pochodzące z badań klinicznych sponsorowanych przez Wnioskodawcę (dane dostępne autorom modelu centralnego). Szczegóły dotyczące ograniczeń uwzględnionych w opracowaniu źródeł informacji przedstawiono w rozdziałach: 2., 3. i 5.

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie wnioskowanej technologii przy uwzględnieniu pełnej propozycji Wnioskodawcy (z RSS) jest bardziej skuteczne, ale również droższe od komparatorów. Określone inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przekraczały przyjęty próg opłacalności.

Szczegółowa interpretacja wyników niniejszej analizy została przedstawiona w rozdziale 4.

Dostępne dowody naukowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania leku Kinpeygo® w leczeniu IgAN [41]. Wnioskowana technologia ma status leku sierociego przypisany ze względu na jej stosowanie w rzadkim, zagrażającym życiu lub chronicznie wyniszczającym schorzeniu, lub ze względów ekonomicznych [57]. Modelowanie przeprowadzone na podstawie racjonalnych założeń i wartości parametrów przyjętych na podstawie dostępnych dowodów naukowych na skuteczność wnioskowanej technologii w leczeniu IgAN pozwoliło wykazać znaczną poprawę wyników zdrowotnych pacjentów z analizowanej populacji po zastosowaniu wnioskowanej technologii. Stosowanie jedynego zarejestrowanego leku w leczeniu IgAN (Kinpeygo®) powodowało znaczne przedłużenie życia pacjenta bez niekorzystnych zdarzeń związanych z IgAN – zaobserwowano, że stosowanie leku Kinpeygo® wśród pacjentów z IgAN istotnie poprawia rokowania zdrowotne.

8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI KOŃCOWE

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej wykazano, że stosowanie produktu leczniczego Kinpeygo® w leczeniu pacjentów z nefropatią IgA, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu wynosi $\geq 1,5$ g/g jest związane z istotną poprawą wyników zdrowotnych, ale również jest droższe z rozpatrywanych perspektyw ekonomicznych od aktualnie wykorzystywanych interwencji w Polsce.

W analizie podstawowej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym określono na poziomie:

- względem samej opieki standardowej:
 - 662 tys. PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS;
[REDACTED]
- względem kortykosteroidów ogólnoustrojowych:
 - 674 tys. PLN za dodatkowy rok życia skorygowany o jakość (QALY) przy pominięciu RSS;
[REDACTED]

Wszystkie przedstawione powyżej inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności były wyższe od przyjętego progu opłacalności (190 380 PLN za dodatkowy QALY), co jest zjawiskiem często obserwowanym w przypadku leków sierocych stosowanych w chorobach rzadkich. Co więcej, Plan dla Chorób Rzadkich wprowadzony przez Radę Ministrów (Uchwała nr 110 Rady Ministrów z dnia 24 sierpnia 2021 r. M.P. 2021 poz. 883) zakłada modyfikację oceny ekonomicznej leków sierocych polegającą m.in. na wprowadzeniu odmiennego, wyższego progu opłacalności dla takich technologii medycznych.

Refundacja wnioskowanej technologii, pomimo braku spełnienia standardowego kryterium opłacalności (inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności przekraczają próg opłacalności) stanowić będzie odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z analizowanej populacji. Udostępnienie pacjentom z IgAN leku Kinpeygo®, czyli leku sierociego nieposiadającego obecnie żadnej alternatywy terapeutycznej, pozwoli na uzyskanie lepszych wyników terapii oraz poprawi satysfakcję pacjentów i ich opiekunów z otrzymanej opieki medycznej.

9. BIBLIOGRAFIA

- [1] Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT, wersja 3.0, sierpień 2016. www.aotm.gov.pl (dostęp: marzec 2024).
- [2] Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW: Metody badań ekonomicznych programów ochrony zdrowia. Via Media, Gdańsk. 2003.
- [3] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyżce urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją. (Dz.U. z 2023 r. poz. 2345).
- [4] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J: Podstawy EBM, czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna Kraków 2008.
- [5] Sheskin DJ: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [6] Newman SC: Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [7] Zeliaś A, Pawełek B, Wanat S: Prognozowanie ekonomiczne. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2003.
- [8] Willian AR, Briggs AH: Statistical analysis of cost-effectiveness data. John Wiley & Sons, Ltd, 2007.
- [9] Cantor SB, Ganiats TG: Incremental cost-effectiveness analysis: the optimal strategy depends on the strategy set. J Clin Epidemiol. 1999 Jun;52(6):517-22.
- [10] O'Brien BJ, Briggs AH: Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: An introduction to statistical issues and methods. Statistical Methods in Medical Research. 2002, Vol 11(6); pp 455-468.
- [11] Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in decision making: a practical guide. Med Decis Making 1993, 13: 322-329.
- [12] Miller DK, Homan SM: Determining transition probabilities: confusion and suggestions. Med Decis Making 1994;14:52-8.
- [13] Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. Pharmacoeconomics. 2007;25(1):3-6.
- [14] Briggs AH, O'Brien JO, Blackhouse G: Thinking outside the box: recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. Annu Rev Public Health 2002. 23:377-401.
- [15] Tappenden P, Chilcott JB, Eggington S, Oakley J, McCabe C: Methods for expected value of information analysis in complex health economic models: developments on the health economics of interferon-b and glatiramer acetate for multiple sclerosis. Health Technol Assess 2004; 8(27).
- [16] Evans M, Hastings N and Peacock B: "Triangular Distribution." Ch. 40 in Statistical Distributions, 3rd ed. New York: Wiley, pp. 187-188, 2000.
- [17] Limpert E, Stahel WA and Abbt M: 2001. Lognormal distributions across the sciences: keys and clues. Bioscience 51 (5), 341-352.
- [18] Brennan A, Kharroubi S, O'Hagan A and Chilcott J (2007): Calculating Partial Expected Value Of Perfect Information Via Monte-Carlo Sampling Algorithms. Medical Decision Making, 27 (4). 448-470.
- [19] Sculpher M, Claxton K: Establishing the cost-effectiveness of new pharmaceuticals under conditions of uncertainty--when is there sufficient evidence? Value Health. 2005 Jul-Aug;8(4):433-46.
- [20] Briggs AH, Mooney CZ, Wonderling DE. 1999, Constructing confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an evaluation of parametric and non-parametric techniques using Monte Carlo simulation. Statistics in Medicine; 18: 3245-62.
- [21] Johnson, N.; Kotz, S.; and Balakrishnan, N. Continuous Univariate Distributions, Vol. 1, 2nd ed. New York: Wiley, 1995.
- [22] Zethraeus N, Johannesson M, Jönsson B, Löthgren M, Tambour M. Advantages of using the net-benefit approach for analysing uncertainty in economic evaluation studies. Pharmacoeconomics. 2003;21(1):39-48
- [23] Berger ML, Bingefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW: Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville, NJ: ISPOR, 2003.
- [24] Connock M, Hyde C, Moore D. Cautions regarding the fitting and interpretation of survival curves: examples from NICE single technology appraisals of drugs for cancer. Pharmacoeconomics. 2011 Oct;29(10):827-37. doi: 10.2165/11585940-000000000-00000.
- [25] Soares MO, Canto E Castro L. Continuous time simulation and discretized models for cost-effectiveness analysis. Pharmacoeconomics. 2012 Dec 1;30(12):1101-17. doi: 10.2165/11599380-000000000-00000.
- [26] Alan Hastings. Population Biology: Concepts and Models. Springer, 1997. ISBN 978-0-387-94853-9.
- [27] Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. BMC Med Res Methodol. 2011 Oct 10;11:139.
- [28] Ishak KJ, Kreif N, Benedict A, Muszbek N. Overview of Parametric Survival Analysis for Health-Economic Applications. Pharmacoeconomics. 2013, 31:663-675.
- [29] ISPOR. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS 2022) statement. <https://www.ispor.org/heor-resources/good-practices/cheers>.

- [30] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- [31] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [32] Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto. Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817 (tekst ujednolicony).
- [33] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. www.whocc.no/atc_ddd_index/ (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [34] Muntaha HST, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal Bile Acid Transporter Blockers for Cholestatic Liver Disease in Pediatric Patients with Alagille Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2022;11(24):7526. Published 2022 Dec 19. doi:10.3390/jcm11247526
- [35] Trikalinos TA, Trow P, Schmid CH. Simulation-Based Comparison of Methods for Meta-Analysis of Proportions and Rates. Methods Research Report. (Prepared by the Tufts Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10055- I.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC084-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; November 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- [36] Załącznik nr 1 obwieszczenia Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2023 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2019–2021.
- [37] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r.
- [38] Katalog produktów leczniczych i wyrobów medycznych portalu „Medycyna Praktyczna”, www.mp.pl (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [39] Katalog leków Pharmindex, <http://pharmindex.pl> (ostatnia aktualizacja: lipiec 2024).
- [40] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza Problemu Decyzyjnego (APD). Kraków, lipiec 2024 roku.
- [41] Przygotowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. OTM Sp. K. Analiza kliniczna (AK) – przegląd systematyczny badań dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2024 roku.
- [42] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA. *Hepatology.* Published online December 25, 2023. doi:10.1097/HEP.0000000000000727
- [43] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet.* 2021;398(10311):1581-1592. doi:10.1016/S0140-6736(21)01256-3
- [44] Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry [Internet]. (Boston), Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center. Available from: www.cearegistry.org (ostatnia aktualizacja: marzec 2024).
- [45] Holko P. Search Embase.com for economic evaluations: translation of published OVID and PubMed query (Neyt M and Chalon PX. *Pharmacoeconomics.* 2013;31:1087-90). Jan 2014. DOI: 10.13140/RG.2.2.36545.66407.
- [46] GUS. Trwanie życia w 2022 r. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- [47] Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. *Pol Arch Med Wewn.* 2015;125(1-2):18-26.
- [48] NFZ. Statystyki. 2024. <https://statystyki.nfz.gov.pl/>
- [49] Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat Treatment Response in Alagille Syndrome is Associated with Improved Health-Related Quality of Life. *J Pediatr.* 2023;252:68-75.e5. doi:10.1016/j.jpeds.2022.09.001
- [50] Edwards SJ, Barton S, Thurgar E, Trevor N. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, paclitaxel, trabectedin and gemcitabine for the treatment of recurrent ovarian cancer: A Multiple Technology Appraisal. *Health Technol Assess* 2015;19(7).
- [51] Neyt M, Chalon PX. Search MEDLINE for economic evaluations: tips to translate an OVID strategy into a PubMed one. *Pharmacoeconomics.* 2013 Dec;31(12):1087-90.
- [52] NICE. Kinpeygo. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta937/evidence/committee-papers-pdf-13250587789>
- [53] NFZ. Raport 2015 – 2019. Przewlekła choroba nerek - zdrowie.gov.pl. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek>. 2020-06-30.
- [54] GUS. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- [55] EUROSTAT. Purchasing power parities (PPPs), price level indices and real expenditures for ESA 2010 aggregates. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/prc_ppp_ind/default/table?lang=en
- [56] Kent S, Schlackow I, Lozano-Kühne J, Reith C, Emberson J, Haynes R, Gray A, Cass A, Baigent C, Landray MJ, Herrington W, Mihaylova B; SHARP Collaborative Group. What is the impact of chronic kidney disease stage and cardiovascular

- disease on the annual cost of hospital care in moderate-to-severe kidney disease? BMC Nephrol. 2015 Apr 29;16:65. doi: 10.1186/s12882-015-0054-0. PMID: 25924679; PMCID: PMC4424521
- [57] Charakterystyka produktu leczniczego Kinpeygo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kinpeygo>
- [58] Charakterystyka grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 2 do zarządzenia Nr 2/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 11 stycznia 2024 r.
- [59] Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych. Załącznik Nr 5a do zarządzenia Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r
- [60] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 49/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 maja 2024 r. www.nfz.gov.pl
- [61] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 49/2024/DGL Prezesa NFZ z dnia 8 maja 2024 r. www.nfz.gov.pl.
- [62] Katalog grup 1a (leczenie szpitalne). Załącznik 1a do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ
- [63] Katalog produktów odrębnych. Załącznik 1b do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ
- [64] Katalog produktów do sumowania. Załącznik 1c do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ
- [65] Katalog produktów wysokospecjalistycznych oraz operacji wad serca i aorty piersiowej. Załącznik 1w do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ
- [66] Charakterystyka JGP. Załącznik 9 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 37/2024/DSOZ z dnia 29.03.2024 w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ
- [67] Biuletyn Poltransplantu 2023. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2023_www.pdf
- [68] Katalog zakresów świadczeń w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. Załącznik Nr 1 do zarządzenia Nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2023 r
- [69] Willey CJ, Coppo R, Schaefer F i wsp. The incidence and prevalence of IgA nephropathy in Europe [published online ahead of print, 2023 May 8]. Nephrol Dial Transplant. 2023;gfad082. doi:10.1093/ndt/gfad082
- [70] Perkowska-Ptasinska A, Bartczak A i wsp. Clinicopathologic correlations of renal pathology in the adult population of Poland. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(suppl_2):ii209-ii218. doi:10.1093/ndt/gfw365
- [71] NFZ. Raport refundacyjny z dnia 02.07.2024 za okres sty – kwi 2024. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8636.html>
- [72] Konieczny A, Donizy P, Gołębiowski T i wsp. Clinical and Histopathological Factors Influencing IgA Nephropathy Outcome. Diagnostics (Basel). 2021;11(10):1764. Published 2021 Sep 25. doi:10.3390/diagnostics11101764
- [73] Kinpeygo® (budezonid) we wskazaniu: leczenie pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram. Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2023 Nr: 10/2023 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2023/10_Kinpeygo_reopr.pdf
- [74] Główny Urząd Statystyczny. Rocznik Demograficzny 2023. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html>
- [75] Pitcher D, Braddon F, Hendry B i wsp. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2023;18(6):727-738. doi:10.2215/CJN.000000000000135
- [76] AOTMiT. Materiały do zlecenia nr 19/2023. Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR < 60 ml/min/1,73 m², z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Maj, 2023. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2023/1005-materialy-2023/8015-19-2023-zlc>
- [77] Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JGG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. Health and Quality of Life Outcomes. 2020;18(1):310
- [78] Zhou M, Bensink M.E., Hazra N.C., Xu C., Hendry B.M., Sharpe C.C., Zhou Z.-Y. Health State Utility Values for Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN). Journal of the American Society of Nephrology 2022 33 (187)
- [79] Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, 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. PLoS One. 2016;11(11):e0165675

-
- [80] Ramjee L., Patel M., Ngai C., Tremblay G. EE440 Economic Evaluation of Nefecon in Primary IgA Nephropathy in The United States. *Value in Health* 2022 25:7 Supplement (S421-)
- [81] Ramjee L., Vurgun N., Ngai C., Patel M., Tremblay G. Cost-Effectiveness Analysis of Nefecon versus Best Supportive Care for People with Immunoglobulin A Nephropathy (IgAN) in the United States. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2023 15 (213-226)
- [82] Yaghoubi M., Jiang H., Casciano R., Ngai C., Patel M. EE423 The Cost Savings Potential Associated with the Use of Nefecon for Adults with Primary IgA Nephropathy in the United States. *Value in Health* 2023 26:12 Supplement (S132-).
- [83] Wheeler DC, Toto RD, Stefansson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. *Kidney International*. 2021;100(1):215-24.
- [84] Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(23):2225-36.
- [85] Rauen T, Wied S, Fitzner C, Eitner F, Sommerer C, Zeier M, et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA nephropathy. *Kidney International*. 2020;98(4):1044-52.
- [86] Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):432-42.
- [87] NICE. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease Technology appraisal guidance [TA775] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775> Accessed March 2023. 2022.
- [88] Hastings MC, Bursac Z, Julian BA, Villa Baca E, Featherston J, Woodford SY, et al. Life Expectancy for Patients from the Southeastern United States With IgA Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2018;3(1):99-104.
- [89] Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, et al. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1735-45.
- [90] NICE. Immunosuppressive therapy for kidney transplant in adults: Technology appraisal guidance [TA481]. 2017 [Accessed: 26 May 2022]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta481>.
- [91] Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2008;11(4):733-41.
- [92] Li B, Cairns JA, Draper H, Dudley C, Forsythe JL, Johnson RJ, et al. Estimating Health-State Utility Values in Kidney Transplant Recipients and Waiting-List Patients Using the EQ-5D-5L. *Value Health*. 2017;20(7):976-84.
- [93] Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SA, Pavkov ME, Burrows NR, Shrestha SS, et al. The Cost-Effectiveness of Anemia Treatment for Persons with Chronic Kidney Disease. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0157323.
- [94] Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten F. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):97.
- [95] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla rozważanego problemu decyzyjnego. Kraków, lipiec 2024 roku.
-

10. SPIS TABEL

Tabela 1. Leki uwzględnione w ramach opieki standardowej.	19
Tabela 2. Charakterystyki wejściowe pacjentów z analizowanej populacji.	22
Tabela 3. Wyniki porównania pośredniego – różnica w eGFR [95% CI] pomiędzy poszczególnymi interwencjami (materiał dostarczony przez zamawiającego).	25
Tabela 4. Parametry regresji logistycznej.	34
Tabela 5. Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami w okresie do 24 miesiąca.	35
Tabela 6. Statystyczna ocena dopasowania funkcji parametrycznych przeżycia bez CKD5.	38
Tabela 7. Prawdopodobieństwa przejść między stanami „CKD5”, „Dializa” i „Przeszczep” [52], [87].	41
Tabela 8. Ryzyko zdarzeń niepożądanych.	41
Tabela 9. Roczne ryzyko zgonu osoby z populacji generalnej Polski.	42
Tabela 10. Wpływ poszczególnych stanów zdrowia na ryzyko zgonu.	45
Tabela 11. Wagi użyteczności uwzględnione w opracowaniu [77] – założenia modelu przygotowanego dla warunków brytyjskich [52].	46
Tabela 12. Wpływ zdarzeń niepożądanych na jakość życia [52].	46
Tabela 13. Zależne od wieku wagi użyteczności osób z populacji polskiej [47].	47
Tabela 14. Wycena produktów rozliczeniowych dla świadczeń uwzględnionych w opracowaniu.	52
Tabela 15. Uwzględnione koszty mg leków [37], [71].	54
Tabela 16. Uwzględnione w opracowaniu ceny produktu leczniczego Kinpeygo® (120 kaps. po 4 mg).	55
Tabela 17. Ocena kosztu monitorowania wnioskowanej technologii.	56
Tabela 18. Koszt leczenia kortykosteroidami w analizie podstawowej.	58
Tabela 19. Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych.	59
Tabela 20. Koszt opieki szpitalnej.	60
Tabela 21. Koszt konsultacji lekarskich oraz badań krwi.	61
Tabela 22. Koszt stanów CKD.	61
Tabela 23. Koszt dializoterapii.	62
Tabela 24. Scenariusze analizy wrażliwości.	64
Tabela 25. Parametry i założenia analizy podstawowej.	67
Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej (horyzont czasowy 57,6 lat).	72
Tabela 27. Zakres zmienności podstawowych punktów końcowych analizy ekonomicznej.	82
Tabela 28. Wyniki innych analiz ekonomicznych dla wnioskowanej technologii.	85
Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 28.02.2024).	96
Tabela 30. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.	102
Tabela 31. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 28.02.2024).	103
Tabela 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.	107
Tabela 33. Kwestionariusz wykorzystany wśród ekspertów klinicznych z Polski.	112
Tabela 34. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.	115

11. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią w badaniu NefIgArd Nef-301 (dane dostarczone z modelem Wnioskodawcy).	17
Rysunek 2. Porównanie prognozy przeżycia całkowitego modelu (analiza podstawowa) z przeżyciem osób z populacji generalnej Polski będącej w tym samym wieku i tej samej płci co chorzy z analizowanej populacji.	29
Rysunek 3. Schemat modelu.	32
Rysunek 4. Zmiana eGFR po zastosowaniu kortykosteroidów (czerwone znaczniki) w miejsce opieki standardowej (czarne znaczniki) w badaniu STOP-IgAN [84].	36
Rysunek 5. Przeżycie pacjentów z CKD4 do momentu wystąpienia u nich schyłkowej niewydolności nerek (CKD5). Dane dostarczone wraz z modelem.	37
Rysunek 6. Prognozy parametrycznych funkcji przeżycia bez CKD5.	38
Rysunek 7. Zależność zmiany eGFR i względnego hazardu wystąpienia niekorzystnych punktów końcowych [89].	39
Rysunek 8. Zależność wagi użyteczności od wieku osoby z populacji generalnej Polski. Na podstawie danych z badania [47]. ...	48
Rysunek 9. Diagram tornado. Vs opieka standardowa. Wariant z RSS.	76
Rysunek 10. Diagram tornado. Vs opieka standardowa. Wariant bez RSS.	77
Rysunek 11. Diagram tornado. Vs kortykosteroidy. Wariant z RSS.	78
Rysunek 12. Diagram tornado. Vs kortykosteroidy. Wariant bez RSS.	79
Rysunek 13. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant z RSS.	81
Rysunek 14. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości. Wariant bez RSS.	82
Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).	98
Rysunek 16. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.	106

12. ANEKS

12.1. JAKOŚĆ ŻYCIA PACJENTA Z ANALIZOWANEJ POPULACJI – WAGI UŻYTECZNOŚCI

Przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia źródeł informacji dotyczących wag użyteczności uwzględnionych stanów zdrowia i weryfikacji założeń oryginalnego modelu ekonomicznego zaadaptowanego do warunków polskich.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, MEDLINE (przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane tylko do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43] oraz zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (Polska Bibliografia Lekarska). Dodatkowo przeszukano portale internetowe zagranicznych agencji Oceny Technologii Medycznych (por. rozdział 12.2.).

Zaprojektowano przegląd z możliwością identyfikacji źródeł informacji na temat jakości życia pacjentów z nefropatią IgA w stanach klinicznych odpowiadających stanom uwzględnionym w modelu – zaplanowano włączenie źródeł danych raportujących wagi użyteczności stanów klinicznych i zdarzeń klinicznych uwzględnionych w opracowaniu z preferencyjnym wykorzystaniem źródeł dotyczących dorosłych pacjentów z nefropatią IgA, stosunkiem stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynoszącym co najmniej 1,5 g/g i ryzykiem szybkiej progresji.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego:

- pierwotne źródło informacji na temat wag użyteczności pacjentów z nefropatią IgA,
- wtórne opracowania (w tym analizy ekonomiczne) zawierające: zestawienie ograniczeń zidentyfikowanych badań pierwotnych, dodatkowe źródła informacji na temat jakości życia zdefiniowanej powyżej, wyniki konwersji metod pośrednich (analizę regresji/mapowanie dowolnego kwestionariusza na wagi użyteczności), syntezę ilościową zidentyfikowanych źródeł pierwotnych i/albo założenia dotyczące jakości życia pacjentów z analizowanej populacji (np. założenie o przyjęciu wag użyteczności odmiennych stanów klinicznych lub dotyczących odmiennych populacji chorych).

Kryteria wykluczenia z przeglądu:

- pierwotne źródła nie zawierające informacji na temat wag użyteczności,

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji, newralgicznych założeń/wniosków dotyczących oceny jakości życia lub syntezy ilościowej (w przypadku włączenie do niniejszego przeglądu wszystkich źródeł pierwotnych uwzględnionych w odnalezionym wtórnym opracowaniu),
- analizy ekonomiczne bez konwersji wyników metod pośrednich i własnych założeń autorów analiz w zakresie oceny jakości życia (w przypadku identyfikacji źródeł pierwotnych),
- niestandardowe oceny jakości życia,
- wyniki walidacji opracowanych wcześniej metod pomiaru oceny jakości życia,
- nieadekwatna populacja.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób dla poszczególnych wyrażen składających się na zapytanie. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie chorobę (lub interwencję), punkty końcowe i metodę oceny jakości życia.

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

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

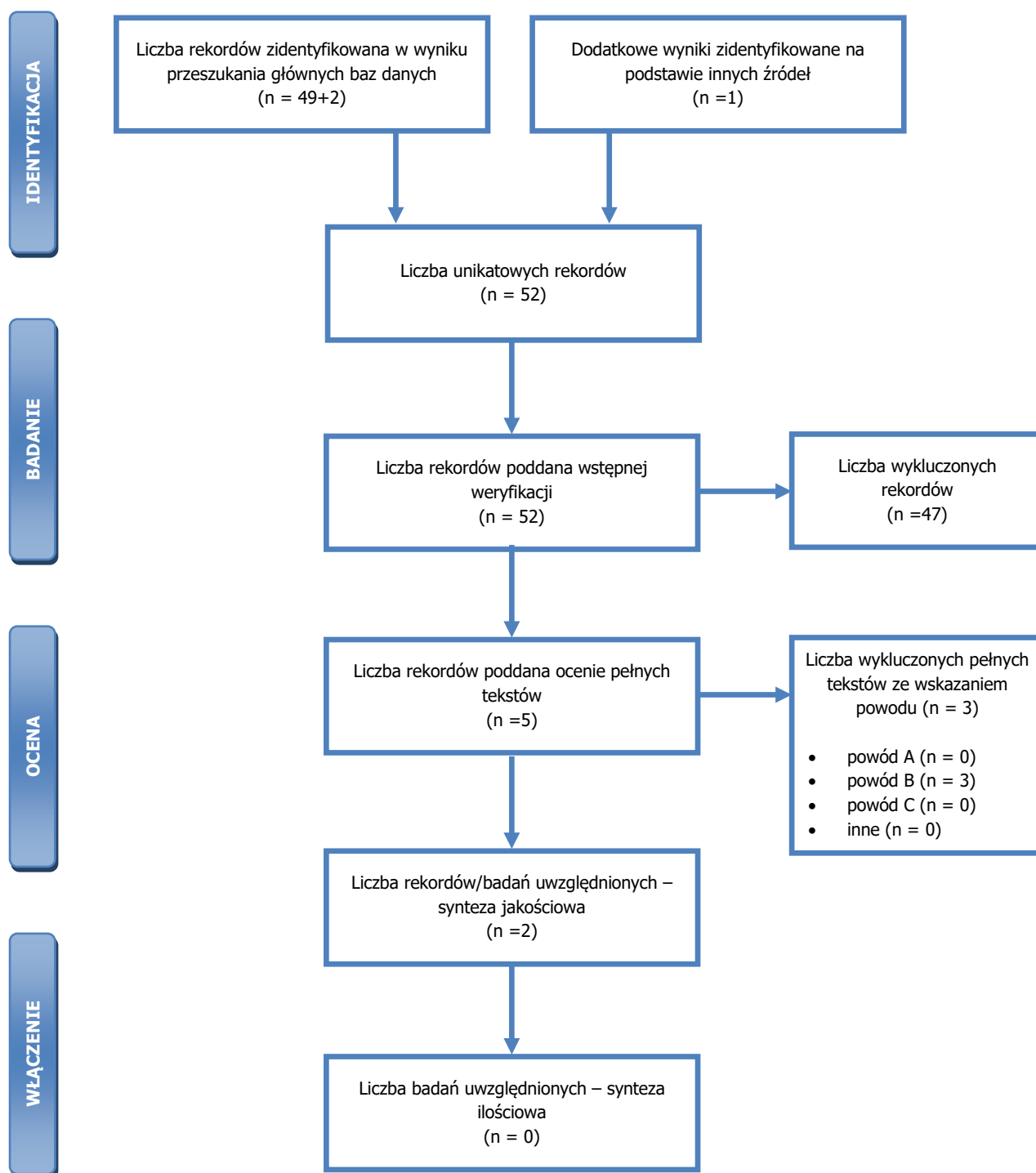
Wyniki przeglądu wraz ze skróconym przedstawieniem stosowanych zapytań przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 29. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu do oceny jakości życia (data ostatniego przeszukania: 28.02.2024).

	Kwerendy	Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
#1	<p>Populacja <i>PubMed: "Glomerulonephritis, IGA"[Mesh] OR (IgA[tiab] AND nephropathy[tiab])</i> <i>EMBASE: 'immunoglobulin A nephropathy'/exp OR (iga:ab,ti AND nephropathy:ab,ti)</i></p>	10 414	18 324
#2	<p>Interwencja <i>kinpeygo OR budesonide</i></p>	7 426	28 877
#3	<p>Punkty końcowe <i>qaly OR qualy OR (quality adjusted life) OR (quality AND (life OR wellbeing)) OR (health gain) OR disutility OR hrqol OR ((state OR health OR health state) AND (utility OR utilities))</i></p>	2 900 287	1 161 252
#4	<p>Metoda pomiaru <i>hui OR (standard gamble) OR (linear AND (analog* OR visual) AND scale) OR vas OR (euro qol) OR (euro qual) OR eq-5d OR eq5d or (eq 5d) OR euroqol OR euroqual OR sf36 OR (sf 36) OR (short form 36) OR (shortform 36) OR sf 6d OR (short from 6d) OR tto OR (time AND (trade off OR tradeoff)) OR (person AND (trade off OR tradeoff))</i></p>	179 642	14 228
#5	<p>Wynik przeszukania <i>PubMed: (#1 OR #2) AND #3 AND #4</i> <i>EMBASE: (#1 OR #2) AND #3 AND #4 AND [embase]/!im NOT [medline]/!im</i></p>	49	2
Suma rekordów		51	
Liczba unikatowych rekordów:		51	
<p>Dodatkowe źródła informacji zidentyfikowane w trakcie: a) przeglądu <i>Center for the Evaluation of Value and Risk in Health. The Cost-Effectiveness Analysis Registry</i> [43], NIHR Health Technology Assessment programme (https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/), ISPOR Scientific Presentation Database (https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search) oraz Cochrane Library dla składowych wyrażeń z zapytania #1;</p>		1	

Kwerendy		Wynik	
		MEDLINE (PubMed)	EMBASE
b) w trakcie przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, bibliografii analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu*; c) przeszukania Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL, Polska Bibliografia Lekarska 1991-2024, 1979 – 1990 i prePBL): JAKOŚĆ ŻYCIA			
Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		52	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		52	
Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		5	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie**:	3	
	wtórne opracowanie (np. analizy ekonomiczne) nie wnoszące dodatkowych informacji do przeglądu (powód A):	0 DOI:	
	z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo braku możliwości ich ekstrakcji (powód B):	3 DOI: 10.1186/s12882-021-02596-4, 10.1177/0300060519898008, 10.1007/s11255-014-0818-7,	
	z powodu nieprawidłowej populacji lub stanu klinicznego (powód C):	0 DOI:	
	inne:	0 DOI:	
Liczba rekordów (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		2 [78], [81]	

* przedstawiono wyniki po eliminacji na etapie streszczeń; ** tekst mógł zostać odrzucony z kilku powodów (podano najważniejszy).



Rysunek 15. Diagram selekcji identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: użyteczność modelowanych stanów (zmodyfikowany Diagram PRISMA).

W przeglądzie zidentyfikowano jedno źródło informacji dotyczących wag użyteczności pacjentów z nefropatią IgA – abstrakt konferencyjny [78] raportujący stany kliniczne pacjentów z nefropatią IgA

odmienne od uwzględnionych w modelu oraz jedną analizę ekonomiczną [81] uwzględniającą założenia dotyczące wag użyteczności tych pacjentów (dane z innego badania Gorodetskaya 2005).

12.2. PRZEGLĄD SYSTEMATYCZNY OPUBLIKOWANYCH ANALIZ EKONOMICZNYCH

Mając na uwadze ograniczenia modelu, przeszukano medyczne bazy danych w celu odnalezienia analogicznego porównania ekonomicznego.

Uwzględniono następujące bazy danych i serwisy internetowe: *Cochrane Library*, EMBASE (dostęp przez embase.com), MEDLINE (dostęp przez PubMed), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD; www.crd.york.ac.uk/crdweb; zasoby aktualizowane do marca 2015 roku), *NIHR Health Technology Assessment programme* (<https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/#/>), ISPOR Scientific Presentation Database (<https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>), *The Cost-Effectiveness Analysis Registry*, CEAR [43], *Pharmacoeconomics Open* (link.springer.com/journal/41669), *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (www.pharmacoeconomics.ru), *Journal of Health Policy & Outcomes Research* (www.jhpor.com), *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*, *The Open Pharmacoeconomics & Health Economics Journal*, Web of Knowledge, zasoby Głównej Biblioteki Lekarskiej (GBL; *Polska Bibliografia Lekarska*), portal AOTMiT oraz portale internetowe zagranicznych agencji oceny technologii medycznych, w tym m.in.: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), Australia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Kanada, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), Wielka Brytania, *Haute Autorité de Santé* (HAS), Francja, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), Niemcy, *Scottish Medicines Consortium* (SMC), Szkocja, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), Walia, *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), Szwecja, *Belgian Health Care Knowledge Centre* (KCE), Belgia, *National Center for Pharmacoeconomics* (NCPE), Irlandia, *State Institute for Drug Control* (SUKL), Czechy.

W opracowaniu uwzględniono publikacje dotyczące oceny (farmako-)ekonomicznej stosowania Kinpeygo® w leczeniu nefropatii IgA (por. rozdział 2.3.).

Kryteria włączenia:

- pierwotne źródło informacji na temat wyników analizy ekonomicznej, zgodnie z definicją oceny ekonomicznej technologii medycznej przedstawianej przez Drummond i wsp. [2]) zastosowania Kinpeygo® w leczeniu nefropatii IgA,

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

Kryteria wykluczenia:

- wtórne opracowania, jeżeli nie zawierają dodatkowych źródeł informacji lub opisu ograniczeń włączonych badań,
- analizy ekonomiczne uwzględniające pacjentów z innej populacji od wnioskowanej (brak IgAN),
- analizy ekonomiczne niezawierające wnioskowanej interwencji (brak wnioskowanej technologii),
- inne badania niespełniające kryteriów analizy ekonomicznej.

W celu odnalezienia wszystkich doniesień naukowych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaprojektowano metodą ciągu prób. Kryteria wyszukiwania obejmowały wyłącznie interwencję oraz punkty końcowe (koszt, wynik zdrowotny zgodny z problemem zdrowotnym) i typ badania (zgodna z definicją Drummond i wsp. [2] analiza ekonomiczna).

Poza projektem kwerendy nie stosowano ograniczeń do języka zidentyfikowanych tekstów doniesień (przeszukanie z wykorzystaniem zapytań w języku angielskim lub polskim w przypadku GBL).

W opracowaniu wykorzystano filtr dla analiz ekonomicznych opracowany przez analityków tworzących *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED) i uważany za jeden z najbardziej czułych tego typu narzędzi.

W opracowaniu uwzględniono opublikowane tłumaczenie filtra NHS EED (zaprojektowanego do przeszukiwania baz OVIDSP) na kwerendę PubMed [51] oraz własne tłumaczenie na kwerendę bazy EMBASE (dostęp przez www.embase.com).

W trakcie przeszukania CRD uwzględniono tylko zasoby NHS EED (wykorzystujące filtr uwzględniony w opracowaniu przy przeszukaniu OVIDSP) oraz zasoby bazy HTA. Pominięto tym samym bazę DARE, tj. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, ze względu na charakter rekordów w niej uwzględnionych – przeglądy systematyczne badań raportujących wyniki zdrowotne.

Przy przeszukaniu portalu embase.com nie uwzględniono bazy MEDLINE (uwzględniono unikatowe rekordy pochodzące z EMBASE); przeszukanie MEDLINE przeprowadzono poprzez PubMed.

Zestawienie kwerend wykorzystanego filtra NHS EED przedstawiono poniżej. Na uwagę zasługuje, że ze względu na obecność wyrażen Emtree w miejsce Mesh w bazie EMBASE, w opracowaniu wykorzystano sugerowane przez pliki pomocy i przeglądarkę Emtree tłumaczenia wyrażen Mesh (przeprowadzono przeszukanie o nieznacznie niższej dokładności i praktycznie takiej samej czułości jak przy uwzględnieniu wyrażen Mesh oceniając na podstawie analiz ekonomicznych dostępnych tylko z baz MEDLINE poprzez embase.com).

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie, w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Przeszukiwaniem baz danych zajmowały się niezależnie dwie osoby (autorzy niniejszego opracowania: PH i PK), a ostateczna strategia była tworzona na drodze konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – jednego z autorów [KŚ] przeszukania na etapie Analizy klinicznej [41]). Nie zaobserwowano niezgodności w zakresie decyzji dotyczącej włączenia zidentyfikowanych badań do przeglądu (stopień zgodności = 100%); stopień zgodności dla włączenia badania do oceny na podstawie pełnego tekstu wynosił również 100%.

Tabela 30. Filtr NHS EED – implementacja w bazach PubMed i EMBASE.

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
1	economics/	1	"Economics"[Mesh:NoExp]	1	'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj
2	exp "costs and cost analysis"/	2	"Costs and Cost Analysis"[Mesh]		
3	economics, dental/	3	"Economics, Dental"[Mesh:NoExp]		
4	Exp "economics, hospital"/	4	"Economics, Hospital"[Mesh]		
5	economics, medical/	5	"Economics, Medical"[Mesh:NoExp]		
6	economics, nursing/	6	"Economics, Nursing"[Mesh]		
7	economics, pharmaceutical/	7	"Economics, Pharmaceutical"[Mesh]		
8	(economic\$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic\$).ti,ab.	8	economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]	2	(economic\$ OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic\$):ab,ti
9	(expenditure\$ not energy).ti,ab.	9	expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]	3	expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti
10	value for money.ti,ab.	10	value for money[tiab]	4	'value for money':ab,ti
11	budget\$.ti,ab.	11	budget*[tiab]	5	budget\$:ab,ti
12	or/1–11	12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
13	((energy or oxygen) adj cost).ti,ab.	13	energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]	7	((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti
14	(metabolic adj cost).ti,ab.	14	metabolic cost[tiab]	8	(metabolic NEAR/1 cost):ab,ti
15	((energy or oxygen) adj expenditure).ti,ab.	15	energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]	9	((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti
16	or/13–15	16	#13 OR #14 OR #15	10	#7 OR #8 OR #9
17	12 not 16	17	#12 NOT #16	11	#6 NOT #10
18	letter.pt.	18	letter[pt]	12	letter:it
19	editorial.pt.	19	editorial[pt]	13	editorial:it
20	historical article.pt.	20	historical article[pt]	14	'historical article':it
21	or/18–20	21	#18 OR #19 OR #20	15	#12 OR #13 OR #14
22	17 not 21	22	#17 NOT #21	16	#11 NOT #15
23	Animals/	23	animals[mesh:noexp]	17	'animal'/de

Nr	OVIDSP (oryginalna kwerenda) [51]	Nr	PubMed [51]	Nr	EMBASE.COM [45]
24	Humans/	24	humans[mesh]	18	'human'/exp
25	23 not (23 and 24)	25	#23 NOT (#23 AND #24)	19	#17 NOT (#17 AND #18)
26	22 not 25	26	#22 NOT #25	20	#16 NOT #19
Łącznie	-	Łącznie	<i>((((((((((((((((budget*[tiab]) OR value for money[tiab]) OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh]) OR "Economics, Nursing"[Mesh]) OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp]) OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp]) OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh]))) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab]))) NOT (((historical article[pt]) OR editorial[pt]) OR letter[pt])) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</i>	Łącznie	<i>'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</i>

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

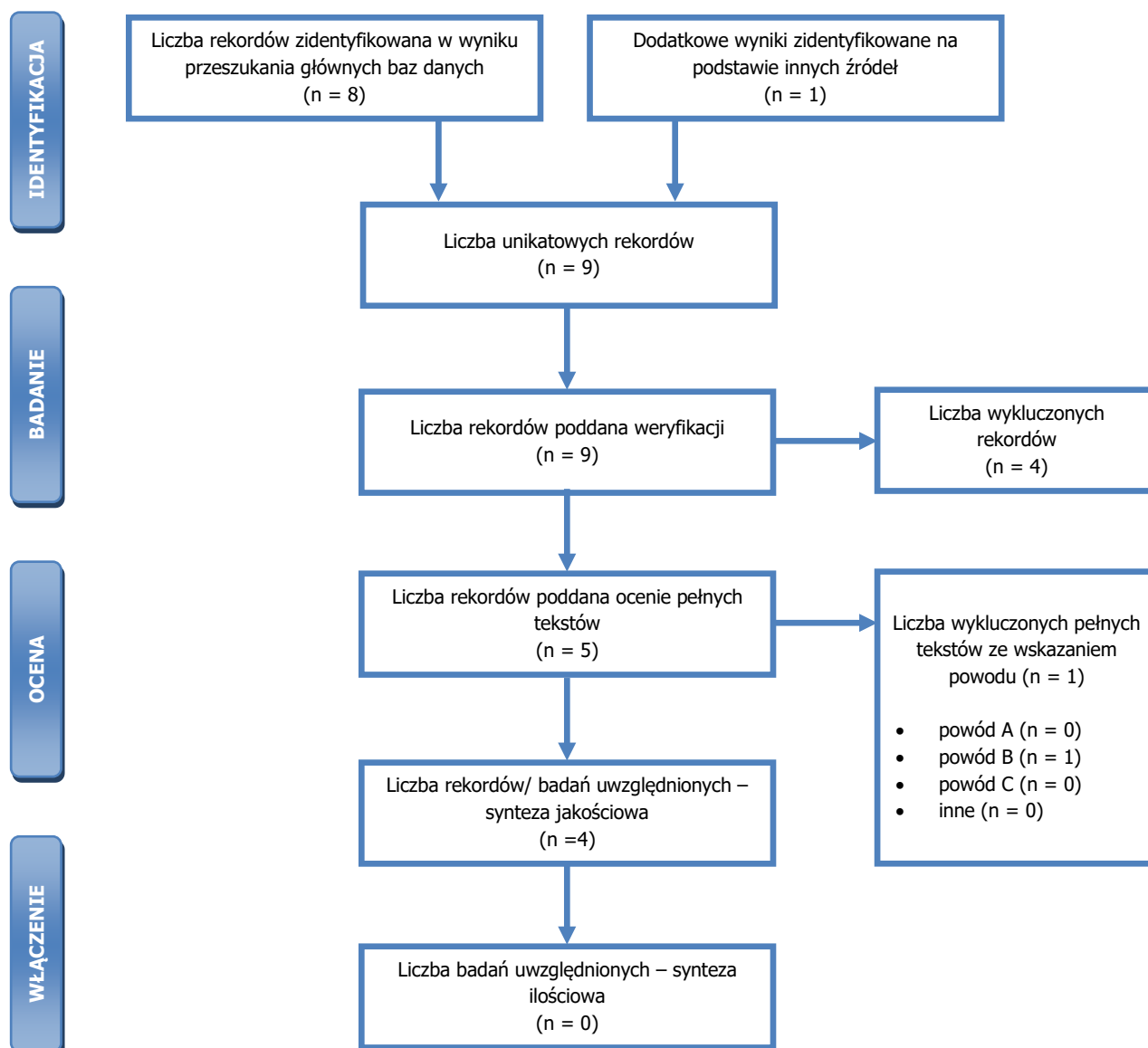
Tabela 31. Skrócona strategia przeszukania i wyniki przeglądu baz danych mającego na celu identyfikację doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (data ostatniego przeszukania 28.02.2024).

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
#1	Interwencja <i>kinpeygo OR budesonide</i>	175	7 426	28 877
#2	Populacja	25	10 414	16 744

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	<p>CRD: (IgA AND nephropathy) OR MeSH DESCRIPTOR Glomerulonephritis, IGA EXPLODE ALL TREES</p> <p>PubMed: "Glomerulonephritis, IGA"[Mesh] OR (Iga[tiab] AND nephropathy[tiab])</p> <p>EMBASE: 'immunoglobulin A nephropathy' / exp OR (iga:ab,ti AND nephropathy:ab,ti)</p>			
#3	<p>Punkty końcowe / typ badania – filtr NHS EED</p> <p>PubMed: (((((((((((((((budget*[tiab] OR value for money[tiab] OR ((expenditure*[tiab] NOT energy[tiab]))) OR (((economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab]))) OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh:NoExp] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh:NoExp] OR ("Costs and Cost Analysis"[Mesh])) OR "Economics"[Mesh:NoExp])) NOT (((energy cost[tiab] OR oxygen cost[tiab]))) OR metabolic cost[tiab] OR ((energy expenditure[tiab] OR oxygen expenditure[tiab])))) NOT (((historical article[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt]))) NOT ((animals[mesh:noexp]) NOT ((humans[mesh]) AND animals[mesh:noexp]))</p> <p>EMBASE: 'health economics'/de OR 'cost'/de OR 'cost'/exp/mj OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'economic evaluation':de OR 'economic evaluation'/exp/mj OR economic\$:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic\$:ab,ti OR (expenditure\$:ab,ti NOT energy:ab,ti) OR 'value for money':ab,ti OR budget\$:ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 cost):ab,ti NOT (metabolic NEAR/1 cost):ab,ti NOT ((energy OR oxygen) NEAR/1 expenditure):ab,ti NOT letter:it NOT editorial:it NOT ('historical article':it) NOT ('animal'/de NOT ('animal'/de AND 'human'))</p>	Nie dotyczy (CRD wykorzystuje filtr NHS EED)	1 146 094	1 555 324
#4	Podsumowanie	0	1	7

Nr	Typ zapytania Zapytanie (data przeszukania)	Wynik zapytania – liczba rekordów		
		CRD	MEDLINE (PubMed)	Embase.com
	CRD: #1 AND #2 IN NHSEED, HTA PubMed: #1 AND #2 AND #3 EMBASE (z pominięciem rekordów tylko z bazy MEDLINE): #1 AND #2 AND #3 AND [embase]/lim NOT [medline]/lim			
	Suma rekordów		8	
	Liczba unikatowych rekordów:		8	
	Dodatkowe źródła informacji*:		0	
	Sumaryczna liczba unikatowych wyników z uwzględnieniem wyników przeszukania dodatkowych baz danych i portali:		1 NICE/ERG	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o streszczenia:		0	
	Liczba wyników poddana weryfikacji w oparciu o pełne teksty (po eliminacji w oparciu o streszczenia):		5	
Liczba wyników odrzuconych na etapie pełnych tekstów:	sumarycznie:		1	
	• z powodu nieprawidłowej interwencji (powód A):		0 DOI:	
	• z powodu odrębnego typu badania, braku ocenianych punktów końcowych i/albo opracowania wtórnego niewnoszącego dodatkowych informacji (powód B):		1 DOI: 10.1681/ASN.0000000000000242,	
	• z powodu odrębnej populacji/odrębnego wskazania (powód C):		0 DOI:	
	• inne:		0 DOI:	
	Liczba wyników (badań) uwzględnionych w niniejszym opracowaniu:		4 [52], [80], [81], [82]	

* na podstawie bibliografii doniesień włączonych do analizy pełnych tekstów, przeszukania ogólnodostępnych przeglądarek internetowych (tylko dla wyrażania dotyczącego interwencji – przedstawiono wyniki po weryfikacji w oparciu o streszczenia lub pełne teksty), czy wyniki przeszukania portali publikujących raporty HTA i/albo wyniki analiz ekonomicznych, *Cochrane Library* (sprawdzenie czy dostęp przez CRD pozwolił zidentyfikować wszystkie raporty HTA) czy *NIHR Health Technology Assessment programme* (identyfikacja najnowszych raportów potencjalnie nieuwzględnionych w CRD).



Rysunek 16. Diagram selekcji i identyfikacji doniesień naukowych wykorzystanych w opracowaniu: walidacja konwergencji wyników niniejszego opracowania (PRISMA). Powód A – odrębna interwencja; powód B – odrębny typ badania/ punkt końcowy; powód C – odrębna populacja/wskazanie.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 4 źródła informacji [52], [80], [81], [82] (3 badania) dotyczące oceny ekonomicznej wnioskowanej technologii.

12.3. WYNIKI „DETERMINISTYCZNEJ” ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

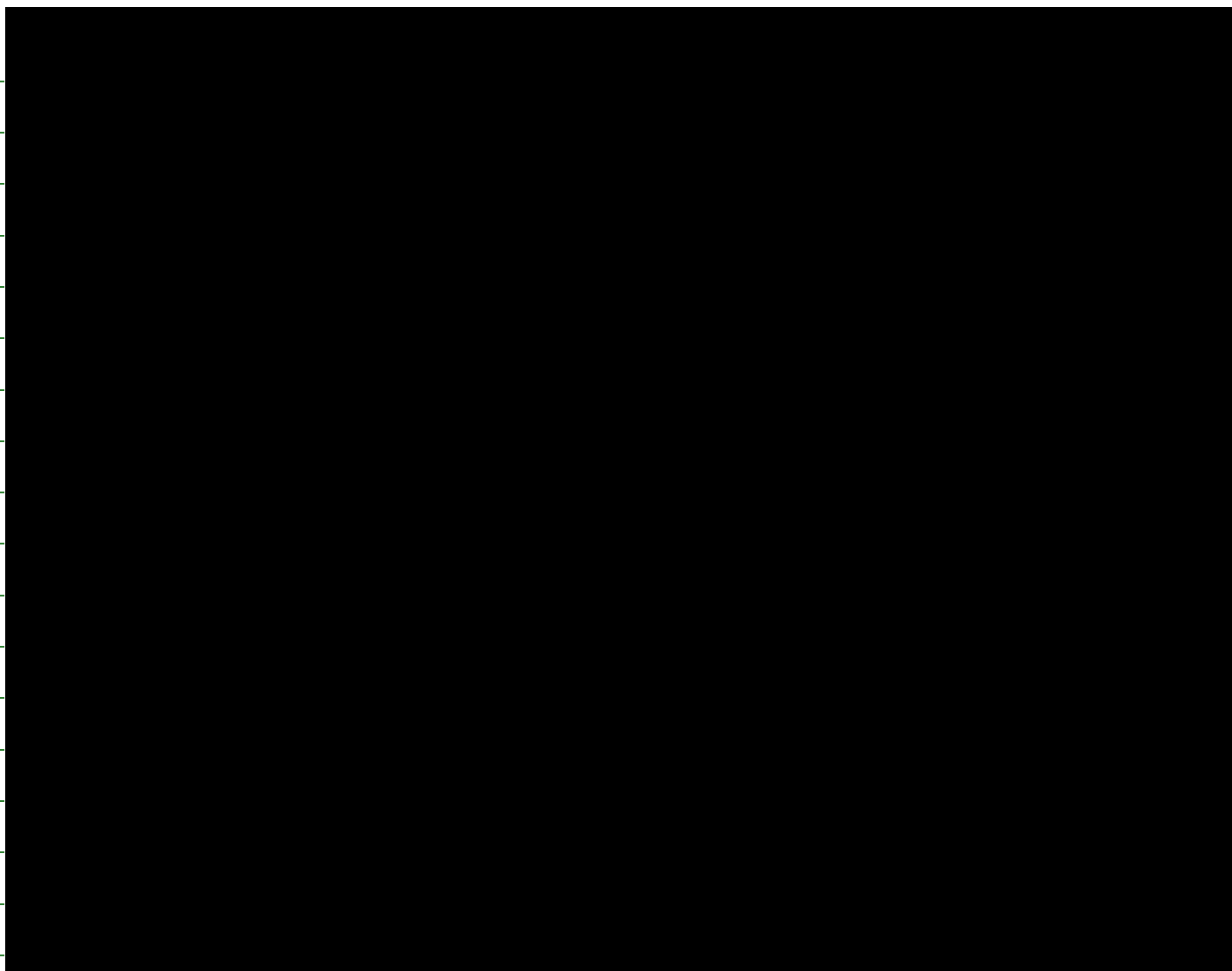
Tabela 32. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości.

Nr	QALY			Różnica w QALY		Koszt całkowity, PLN				Różnica w koszcie (bez RSS), PLN		Różnica w koszcie (z RSS), PLN		ICUR (bez RSS), PLN/QALY		ICUR (z RSS), PLN/QALY		cena progowa (bez RSS), PLN		cena progowa (z RSS), PLN		
	Kinpe ygo	Opieka standar dowa	Kortykost eroidy	vs Opieka standar dowa	vs Kortykost eroidy	Kinpe ygo, bez RSS	Kinpe ygo, z RSS	Opieka standar dowa	Kortykost eroidy	vs Opieka standar dowa	vs Kortykost eroidy	vs Opieka standar dowa	vs Kortykost eroidy	vs Opieka standar dowa	vs Kortykost eroidy	vs Opieka standar dowa	vs Kortykost eroidy	vs Opieka standar dowa	vs Kortykost eroidy	vs Opieka standar dowa	vs Kortykost eroidy	
DS A 00	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354																	
DS A 01	12,760	12,289	12,308	0,471	0,452																	
DS A 02	6,871	6,572	6,588	0,299	0,284																	
DS A 03	5,796	5,476	5,495	0,320	0,301																	
DS A 04	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354																	
DS A 05	9,197	8,827	8,845	0,370	0,353																	
DS A 06	8,804	8,431	8,448	0,374	0,356																	
DS A 07	8,471	8,175	8,204	0,297	0,268																	
DS A 08	8,934	8,571	8,590	0,363	0,344																	
DS A 09	9,048	8,683	8,700	0,365	0,348																	
DS A 10	8,988	8,614	8,631	0,375	0,357																	
DS A 11	9,198	8,866	8,877	0,332	0,322																	
DS A 12	8,931	8,567	8,583	0,363	0,347																	

Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, Analiza ekonomiczna

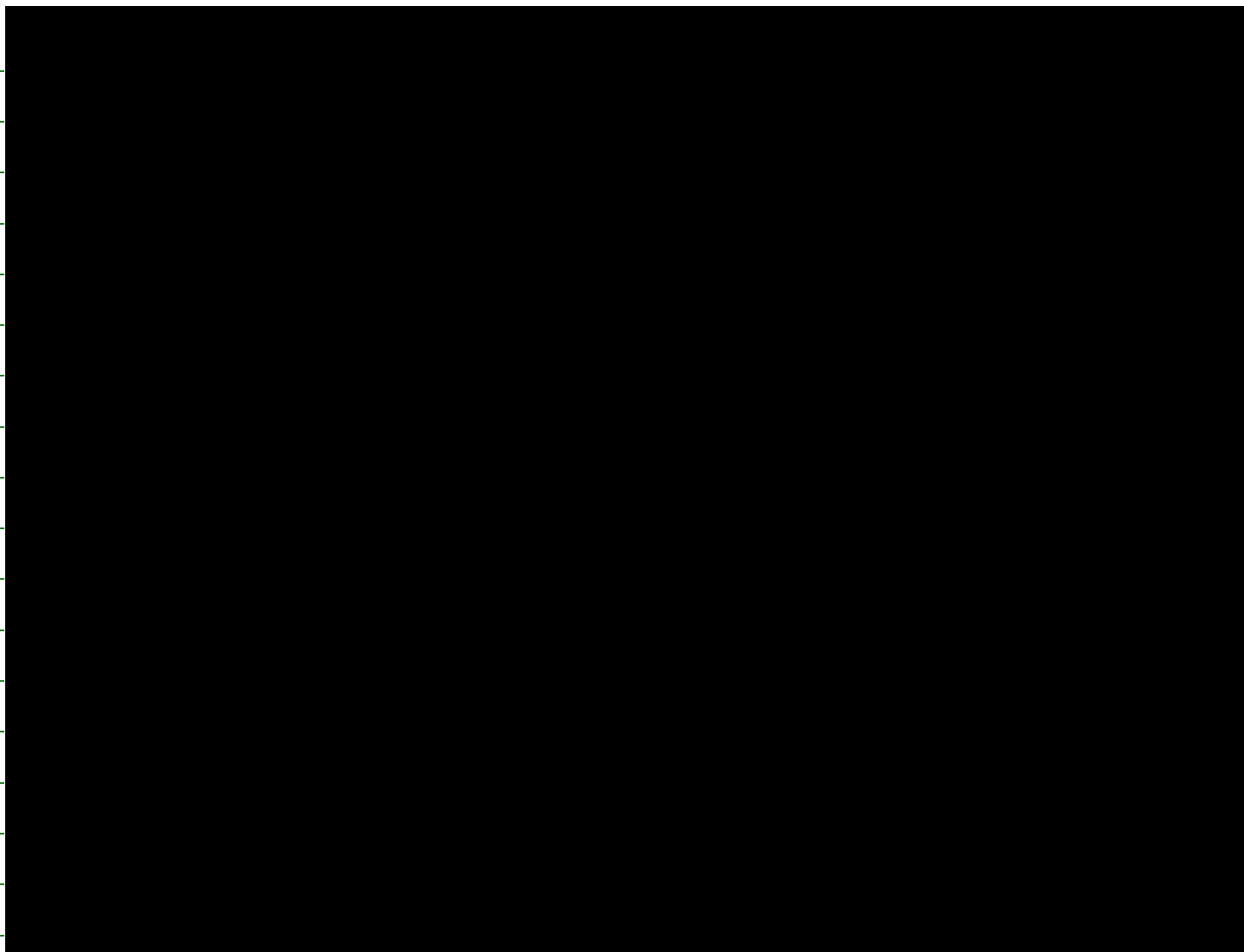


DS A 13	9,010	8,639	8,657	0,371	0,353
DS A 14	8,974	8,620	8,636	0,354	0,338
DS A 15	8,943	8,574	8,590	0,370	0,353
DS A 16	8,983	8,617	8,634	0,366	0,349
DS A 17	9,098	8,691	8,711	0,407	0,387
DS A 18	9,180	8,784	8,806	0,396	0,375
DS A 19	9,194	8,806	8,827	0,388	0,367
DS A 20	9,033	8,656	8,674	0,378	0,360
DS A 21	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 22	9,015	8,634	8,652	0,380	0,363
DS A 23	8,994	8,634	8,652	0,359	0,342
DS A 24	8,807	8,634	8,649	0,173	0,159
DS A 25	9,006	8,634	8,654	0,372	0,352
DS A 26	8,839	8,472	8,492	0,367	0,347
DS A 27	8,416	8,054	8,073	0,362	0,343
DS A 28	9,675	9,221	9,246	0,454	0,430
DS A 29	9,337	8,957	8,975	0,380	0,362
DS A 30	8,865	8,501	8,518	0,364	0,347



12. Aneks

DS A 31	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 32	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 33	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 34	8,887	8,634	8,652	0,252	0,235
DS A 35	9,080	8,634	8,652	0,445	0,428
DS A 36	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 37	8,978	8,634	8,652	0,343	0,326
DS A 38	8,998	8,634	8,652	0,363	0,345
DS A 39	8,901	8,634	8,652	0,267	0,249
DS A 40	9,023	8,634	8,652	0,388	0,370
DS A 41	9,006	8,634	8,891	0,372	0,115
DS A 42	9,006	8,634	8,472	0,372	0,534
DS A 43	9,006	8,634	8,669	0,372	0,338
DS A 44	9,006	8,634	8,630	0,372	0,377
DS A 45	9,006	8,634	8,646	0,372	0,360
DS A 46	9,006	8,634	8,662	0,372	0,345
DS A 47	9,227	8,822	8,844	0,405	0,383
DS A 48	8,687	8,360	8,372	0,327	0,315



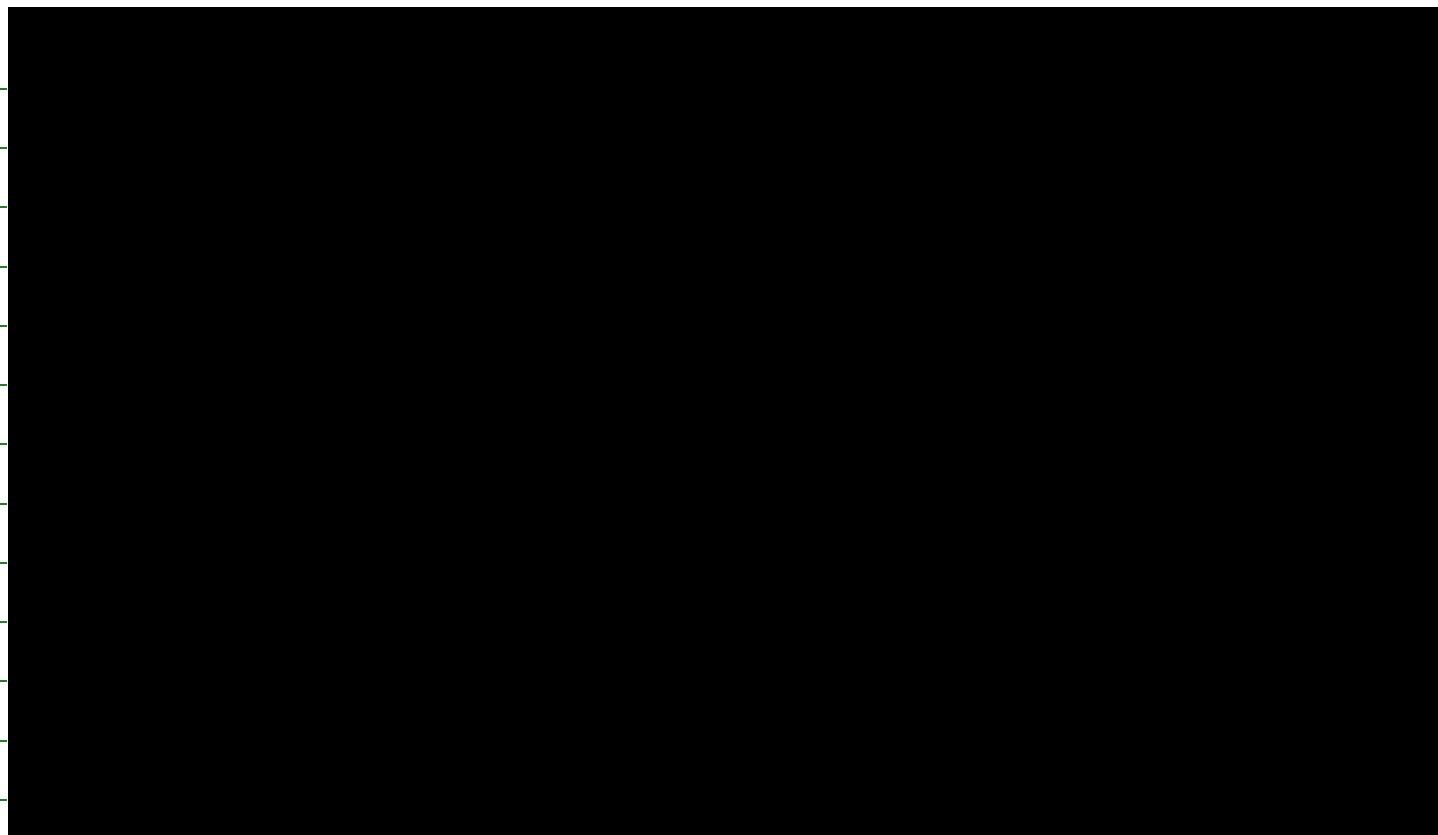
Kinpeygo® (mikronizowany budezonid, 120 kapsulek 4 mg o ukierunkowanym uwalnianiu) w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby rozumianej jako utrzymujący się białkomocz (stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu UPCR $\geq 1,5$ g/g), pomimo zoptymalizowanego leczenia nefroprotekcijnego, Analiza ekonomiczna



DS A 49	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 50	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 51	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 52	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 53	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 54	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 55	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 56	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 57	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 58	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 59	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 60	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 61	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 62	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 63	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 64	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 65	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354

12. Aneks

DS A 66	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 67	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 68	9,006	8,634	8,652	0,372	0,354
DS A 69	6,747	6,475	6,488	0,272	0,259
DS A 70	11,26 6	10,794	10,816	0,472	0,450
DS A 71	8,962	8,591	8,609	0,371	0,353
DS A 72	9,048	8,675	8,693	0,373	0,355
DS A 73	9,022	8,637	8,654	0,385	0,368
DS A 74	8,991	8,632	8,650	0,359	0,340
DS A 75	9,046	8,673	8,691	0,373	0,355
DS A 76	8,990	8,620	8,638	0,370	0,353
DS A 77	9,014	8,636	8,653	0,379	0,361
DS A 78	8,998	8,633	8,651	0,365	0,347



12.4. BADANIE KWESTIONARIUSZOWE

Mając na uwadze niepełne informacje w zakresie epidemiologii polskich chorych na IgAN, brakujące informacje zidentyfikowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Polski.

W zaprojektowanym przez Centrum HTA Sp. z o. o. badaniu kwestionariuszowym wzięło udział 4 ekspertów klinicznych z różnych ośrodków medycznych.

Identyfikacji potencjalnych respondentów badania ankietowego dokonano z uwzględnieniem informacji uzyskanych od Zamawiającego (informacje na temat doświadczenia i wiedzy z zakresu stosowania wnioskowanej technologii) oraz własnych kontaktów z klinicystami (eksperti mający doświadczenie w wypełnianiu kwestionariuszy dotyczących aspektów z zakresu epidemiologii i ekonomiki zdrowia).

W opracowaniu uwzględniono odpowiedzi wszystkich ekspertów, którzy zgodzili się wziąć udział w badaniu.

Badanie przeprowadzono metodą ankiety bezpośredniej. Po uzupełnieniu ankiety wszystkie odpowiedzi zostały zestawione i wspólnie omówione podczas spotkania on-line z ekspertami w celu osiągnięcia konsensusu.

Poniżej przedstawiono ankietę wykorzystaną w badaniu.

Wyniki badania kwestionariuszowego wraz z informacjami na temat respondentów przedstawione w arkuszu „PL_experts” modelu.

Tabela 33. Kwestionariusz wykorzystany wśród ekspertów klinicznych z Polski.

Proszę o uzupełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o wiedzę i doświadczenie Pani Profesor dotyczącą epidemiologii i praktyki klinicznej w leczeniu pierwotnej nefropatii IgA (IgAN) u osób dorosłych, u których istnieje ryzyko szybkiej progresji choroby, a stosunek stężenia białka do kreatyniny w moczu (UPCR) wynosi $\geq 1,5$ g/gram.

Analizowaną technologię stanowi budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (produkt leczniczy Kinpeygo®).

Niniejszy kwestionariusz ma na celu:

- ocenę liczebności analizowanej populacji w Polsce;
- identyfikację aktualnego sposobu postępowania terapeutycznego w analizowanej populacji.

Proszę o wypełnienie poniższego kwestionariusza w oparciu o własne doświadczenie i obserwacje lub wskazanie wiarygodnych źródeł informacji odnoszących się do przedstawionych zagadnień.

Pola z białym wypełnieniem uzupełnia respondent.

Uprzejmie prosimy o podanie imienia, nazwiska i nazwy jednostki reprezentowanej przez respondenta:		
<i>Pani/Pana dane osobowe zostaną udostępnione wyłącznie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji na jej prośbę, ale nie zostaną przedstawione publicznie w żadnym opracowaniu</i>		
Proszę o wskazanie potencjalnego konfliktu interesu względem podmiotów zaangażowanych w produkcję lub dystrybucję leków stosowanych w leczeniu IgAN		
Nr	Pytanie	Odpowiedź respondenta
1	Jaka według Pani Profesor jest szacunkowa liczba dorosłych pacjentów w Polsce z IgAN?	
2	Czy znane są Pani Profesor źródła informacji (opublikowane lub nieopublikowane), które wskazywałyby liczbę dorosłych pacjentów z IgAN w Polsce po 2017 roku?	
3	U jakiego odsetka* pacjentów z IgAN występuje ryzyko szybkiej progresji choroby i UPCR $\geq 1,5$ g/g w Polsce? <i>* Proszę za 100% proszę przyjąć wszystkich dorosłych pacjentów z IgAN</i>	
4	U jakiego odsetka pacjentów spełniających ww. kryteria (IgAN, ryzyko szybkiej progresji, UPCR $\geq 1,5$ g/g) zastosowałaby Pani Profesor budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu w przypadku jego refundacji? Czy decyzja o zastosowaniu zależałaby od momentu jaki upłynął od biopsji nerki i/lub stopnia zaawansowania choroby? Jeżeli tak, proszę o wskazanie w jakim stopniu ww. aspekty wpływają na odsetek pacjentów, u których zastosowałaby Pani budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu (np. 100% u nowo zdiagnozowanych, 50% u pacjentów zdiagnozowanych w ciągu ostatnich 3 lat; 0% - u pozostałych; 100% u CKD 1-3; 0% u CKD 4-5).	
5	Czy wśród dorosłych pacjentów z IgAN, ryzykiem szybkiej progresji i UPCR $\geq 1,5$ g/g stosowane są w Polsce glikokortykosteroidy? Jeżeli tak, proszę o podanie: a) Czy glikokortykosteroidy są refundowane wśród tych pacjentów? Jeżeli tak, to w jaki sposób jest rozliczane z NFZ? (np. na receptę, podczas hospitalizacji, wydawany w szpitalu itp.) b) W jakich sytuacjach klinicznych stosowane są glikokortykosteroidy (inne niż budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu)? c) Czy charakterystyki pacjentów i moment zastosowania u nich leczenia glikokortykosteroidami pokrywa się z pacjentami, u których rozważałby Pani Profesor zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w przypadku jego refundacji? d) U jakiego odsetka** dorosłych pacjentów z IgAN, z ryzykiem szybkiej progresji choroby i UPCR $\geq 1,5$ g/g stosuje się glikokortykosteroidy (inne niż budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu)? <i>** Za 100% proszę przyjąć wszystkich dorosłych pacjentów z IgAN z ryzykiem szybkiej progresji i UPCR $\geq 1,5$ g/g</i>	
6	Proszę wskazać, które schematy dawkowania glikokortykosteroidów są stosowane w praktyce w Polsce w populacji dorosłych pacjentów z IgAN?	TESTING – metyloprednizolon 0,6-0,8 mg/kg/dobę doustnie; maksymalnie 48 mg przez 2 miesiące, potem obniżanie dawki o 8 mg/miesiąc
7		Pozzi - pulsy metyloprednizolonu 1,0 g przez 3 dni w 1, 3, 5 miesiącu (łącznie 9,0 g MP) oraz doustnie prednizon 0,5 mg/kg mc co drugi dzień przez 6 miesięcy

8		<p>STOP-IgAN;</p> <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² pulsy metyloprednizolonu 1,0 g przez 3 dni w 1, 3, 5 miesiącu (łącznie 9,0 g MP) oraz doustnie prednizon 0,5mg/kg mc co drugi dzień przez 6 miesięcy - u pacjentów z eGFR ≤ 30 ml/min/1,73 m² doustny cyklofosfamid w dawce 1,5 mg/kg/dobę przez trzy miesiące, a następnie azatiopryna doustnie w dawce 1,5 mg/kg/dobę przez okres od 4 do 36 miesięcy w skojarzeniu z doustnym prednizolonem w dawce 40 mg na dobę, stopniowo zmniejszanej do 7,5 mg od 7 miesiąca 	
9		<p>Manno - doustny prednizon przez 6 miesięcy początkowo 0,8-1 mg/kg mc przez 2 miesiące następnie redukcja o 0,2 mg/kg/d co miesiąc przez kolejne 4 miesiące</p>	
10		<p>LV - prednizon 0,8-1 mg/kg/dobę, doustnie przez 2 miesiące (8 tygodni), potem zmniejszenie dawki o 5-10 mg/dobę co 2 tygodnie</p>	
11		Inne – proszę o wskazanie jakie:	
12		Inne – proszę o wskazanie jakie:	
13	<p>Od 1 stycznia 2024 roku jest refundowana dapagliflozyna we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.</p> <p>Czy dapagliflozyna będzie przez Panią Profesor stosowana w rozpatrywanym wskazaniu tj. u dorosłych pacjentów z IgAN, u których występuje ryzyko szybkiej progresji choroby i UPCR $\geq 1,5$ g/g?</p> <p>Czy dapagliflozyna byłaby stosowana przewlekłe czy przez zdefiniowany okres czasu?</p>		
14	<p>Czy charakterystyki pacjentów i moment zastosowania u nich leczenia dapagliflozyną pokrywa się z pacjentami, u których rozważałby Pan/Pani zastosowanie budezonidu o zmodyfikowanym uwalnianiu w przypadku jego refundacji?</p>		
15	<p>W jakim stopniu (%)* dapagliflozyna zostałaby zastąpiona przez budezonid o zmodyfikowanym uwalnianiu, w przypadku jego refundacji w analizowanym wskazaniu?</p> <p><i>* za 0% proszę przyjąć brak zastępowania (np. budezonid i dapagliflozyna stosowane: wśród innych grup pacjentów, na innym etapie leczenia lub w skojarzeniu); za 100% proszę przyjąć całkowite zastąpienie dapagliflozyny budezonidem (czyli brak zastosowania dapagliflozyny).</i></p>		

16	<p>Proszę o podanie informacji dotyczącej pobytów w szpitalu (hospitalizacji) dorosłych pacjentów z IgAN w zależności od stopnia zaawansowania chorób nerek (CKD).</p> <p>Proszę o podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstotliwości (np. na mies., rok, ...) hospitalizacji występujących kilkakrotnie u pacjenta - odsetka pacjentów z danym CKD, u których występują hospitalizacje - długość pobytu standardowego pacjenta w szpitalu (hospitalizacji) - krótkiego opisu celu hospitalizacji 	CKD 1	
		CKD 2	
		CKD 3a	
		CKD 3b	
		CKD 4	
17	<p>Proszę o podanie innych, głównych składowych opieki medycznej dorosłych pacjentów z IgAN w zależności od stopnia zaawansowania chorób nerek (CKD).</p> <p>Za składowe proszę przyjąć:</p> <ul style="list-style-type: none"> - konsultacje z lekarzem - badania i/lub testy - stosowane leki <p>Proszę o podanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - częstotliwości (np. na mies., rok, ...) składowych występujących kilkakrotnie u pacjenta - odsetka pacjentów z danym CKD, u których występują te składowe - dawki i długości leczenia w przypadku leków 	CKD 1	
		CKD 2	
		CKD 3a	
		CKD 3b	
		CKD 4	
CKD5			

12.5. OCENA SPEŁNIENIA WYMOGÓW FORMALNYCH ANALIZY

Tabela 34. Ocena zgodności analizy ekonomicznej z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań oraz ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTMiT.

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
Część I. Pytania związane z oceną spełnienia minimalnych wymagań				
§ 2.	Czy informacje zawarte w analizie ekonomicznej są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały: 2. i 3.	lipiec 2024
	Czy informacje w zakresie cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.1. i 3.6.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia od 1 lipiec 2024
	Czy informacje w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych są aktualne na dzień złożenia wniosku?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.5.	Aktualny przegląd (ref. [41])
	Czy przedstawiane w analizie wyniki przeglądów systematycznych (użyteczności, konwergencji wyników,	TAK	Rozdziały 12.1, 12.2	Ostatnie aktualizacje: luty 2024

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	itp.) są aktualne na dzień złożenia wniosku?			
§ 5. ust 1.	Czy analiza ekonomiczna zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> • analizę podstawową? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> • analizę wrażliwości? 	TAK	Rozdział 4.2.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> • przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku? 	TAK	Rozdziały 6.2. i 12.2.	-
§ 5. ust 2.	Czy analiza podstawowa zawiera:			
pkt 1 lit a	<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii? 	TAK	Tabela 26	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 1 lit b	<ul style="list-style-type: none"> • zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii? 	TAK	Tabela 26	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego, o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią? 	TAK	Tabela 26; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią- w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2? 	TAK	Tabela 26; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> • oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości 	TAK	Tabela 26; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wyznaczenia tego kosztu- koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy?			
pkt 5	<ul style="list-style-type: none"> zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 25.	-
pkt 6	<ul style="list-style-type: none"> wyszczególnienie założeń, na podstawie, których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3? 	TAK	Rozdziały: 2., 3.; podsumowanie – Tabela 25.	-
pkt 7	<ul style="list-style-type: none"> dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii? 	TAK	Mowa o nim m.in. w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 3.	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 2 i 3? 	TAK	Tabela 26; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 4.	<ul style="list-style-type: none"> przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4, jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w ust. 3? 	TAK	Tabela 26; Por. rozdziały 2.4. i 3.4.	-
§ 5. ust 5.	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, o których mowa w art. 11 ust. 2 pkt 7 ustawy, oszacowania, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2-4 oraz ust. 6, przedstawiono w następujących wariantach:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka? 	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 6.	Czy rozważano zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy (obecność randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku	TAK	Rozdział 3.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu)?			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby, jako liczba lat życia? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentek stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych, jako liczba lat życia skorygowanych, o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby -jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> Czy jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2? 	TAK	Rozdział 3.4.	Dane wejściowe opisane w rozdziałach: 2., 3.
§ 5. ust 7.	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
§ 5. ust 8.	Czy jeżeli wartości, o których mowa w ust. 2 pkt 5, obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	TAK	Rozdział 12.1.; sposób wykorzystania w rozdziale 3.5.	-
§ 5. ust 9.	Czy analiza wrażliwości zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania 	TAK	Rozdziały 2. i 3.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5?			
pkt 2	• uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1?	TAK	Rozdział 3.9.	-
	• brak parametrów z zakresem zmienności ustalonym arbitralnie?	TAK	Rozdział 3.9.	-
pkt 3	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 (zestawienie kosztów-konsekwencji, koszty całkowite z obydwu perspektyw ekonomicznych, wyniki zdrowotne w grupie), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 2 (ICER, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 3 (ICUR, jeżeli liczony w analizie podstawowej), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
	• oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 4 (ceny zbytu netto przy których ICUR lub ostatecznie ICER = próg), uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analiza ekonomiczna została przeprowadzona w dwóch wariantach:			
pkt 1	• z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych?	TAK	Rozdział 3.2.	-
pkt 2	• z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	TAK	Rozdział 3.2.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę podstawową przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 10.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono w dwóch ww. wariantach?	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
§ 5. ust 5.	Czy analizę podstawową przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.1.	-
§ 5. ust 5.	Czy analizę wrażliwości przeprowadzono zarówno z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli dotyczy) jak i bez wspomnianego instrumentu?	TAK	Rozdział 4.2.	-
§ 5. ust 11.	Czy oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1—4 dokonywano w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	TAK	Rozdział 3.3.	-
	Czy przyjęto horyzont czasowy umożliwiający odzwierciedlenie w analizach wszystkich istotnych różnic w zakresie wyników zdrowotnych i kosztów, występujących pomiędzy porównywanymi technologiami?	TAK	Rozdział 3.3.	-
§ 5. ust 11.	Czy do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, zastosowano przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4, tj. czy przedstawiono:			
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Tabela 30., Tabela 31	-
§ 4 ust. 3 pkt 3	<ul style="list-style-type: none"> opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Tabela 29.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych (ust. 1 pkt 3)? 	TAK	Rysunek 16.	-
§ 4 ust. 3 pkt 4	<ul style="list-style-type: none"> opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu dla przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (ust. 8)? 	TAK	Rysunek 15.	-
§ 5. ust 11.	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i	TAK	Rozdział 12.1.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	wykluczenia z przeglądu badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?			
	Czy przedstawiono i opisano predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia z przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych?	TAK	Rozdział 12.2.	-
	Czy przegląd badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.1.	-
	Czy przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych zawiera podstawowe informacje na temat: charakterystyki włączonych badań, oceny jakości tych badań i ekstrakcji wyników?	TAK	Rozdział 12.2.	-
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	Szczegóły w Analizie problemu decyzyjnego
§ 3. pkt 7 i 9	Czy w analizie uwzględnione są refundowane na terenie Polski procedury medyczne możliwe do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku lub przedstawiono komentarz argumentujący brak takich procedur?	TAK	Rozdział 2.2.	-
§ 8.	Czy analiza zawiera:			
pkt 1	<ul style="list-style-type: none"> dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji? 	TAK	Rozdział 9.	
pkt 2	<ul style="list-style-type: none"> wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii? 	TAK	Rozdziały 2.-3.; 12.3.	-
Część II. Ocena metodyki analizy ekonomicznej zgodna z kryteriami AOTM (wypełnia audytor/koordynator)				
AWA	Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 2.	-
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Rozdział 2.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
AWA	Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentek?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.3.	-
AWA	Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Rozdział 2.2.	-
AWA	Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
AWA	Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Rozdział 3.2.	-
AWA	Czy skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Rozdziały 2.4., 3.4., 3.5.	-
AWA	Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Rozdział 3.3.	-
AWA	Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.6.	-
AWA	Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Rozdział 12.1.	-
AWA	Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
AWA	Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.8.	-
AWA	Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?	TAK	-	Nie stwierdzono
Część III. Dodatkowe pytania związane z oceną analizy opracowane m.in. na podstawie Wytycznych AOTMiT (wypełnia audytor/koordynator)				
4. W.AOTM	Czy przeprowadzono systematyczny przegląd literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii w analizowanym wskazaniu (co najmniej MEDLINE przez PubMed oraz Biblioteka Cochrane)?	TAK	Rozdział 12.2.	-
4. W.AOTM	Czy dołączono uzasadnienie ceny w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej we wskazaniu ultrazadkim lub rzadkim?	Nie dotyczy	Rozdział 4.3.	Brak opublikowania wymogów

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
4.1. W.AOTM	Czy przedstawiono ogólną strategię analityczną analizy ekonomicznej zgodnie z rozdziałem 4.1. Wytycznych AOTM (uwzględniona analiza kliniczna, obecność modelowania, wykorzystanie modelu decyzyjnego)?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy w przypadku dostosowania istniejącej analizy uwzględniono lokalne, polskie dane dotyczące zużycia zasobów i kosztów, czy dostosowano do warunków polskich strukturę i parametry modelu dotyczące przebiegu postępowania diagnostyczno-terapeutycznego?	TAK	Rozdział 3.1.	-
4.1. W.AOTM	Czy model obliczeniowy jest edytowalny pod względem danych wejściowych?	TAK	-	-
4.2. W.AOTM	Czy uwzględniono perspektywę społeczną wraz z komentarzem uzasadniającym jej przyjęcie lub przedstawiono komentarz uzasadniający brak perspektywy społecznej z związanych z nią kategorii kosztów?	TAK	Rozdział 3.2.	-
4.3., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji przedstawiono wyniki w horyzoncie obserwacji tych badań klinicznych?	TAK	Opisane w rozdziale 3.2., 3.5. i 3.8.	-
4.4. W.AOTM	Czy przedstawiono szczegółowe uzasadnienie przyjętej techniki analitycznej (w zakresie odniesienia do: wyników badań eksperymentalnych i/albo opracowań wtórnych, badań odnoszących się do efektywności praktycznej, opublikowanych analiz ekonomicznych, wymagań formalnych Ministra Zdrowia)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4., 4.5., 4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono przyjęte punkty końcowe dotyczące wyników zdrowotnych analizy ekonomicznej (lata życia, QALY, liczba zdarzeń, czas wolny od zdarzenia itd.)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4. W.AOTM	Czy uzasadniono dobór parametrów użyteczności wraz z opisem metodologii ich uzyskania, opisem ich ograniczeń i wskazaniem źródła, z którego pochodzą?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.1. W.AOTM	Czy zastosowano jedną metodę pomiaru użyteczności do oceny wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w analizie?	TAK	Rozdział 3.5., 12.1	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono wartości średnie wraz z miarą rozrzutu dla: konsekwencji/wyników zdrowotnych, składowych kosztów (w podziale na kategorie kosztowe)?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.4.4. W.AOTM	Czy w przypadku analizy kosztów konsekwencji przedstawiono konsekwencje zdrowotne w postaci QALY/LY oraz wartość współczynnika CUR/CER?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.4.	-
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono uzasadnienie konieczności przeprowadzonego	TAK	Rozdział 3.5.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	modelowania (np. zgodnie z sytuacjami opisanymi w rozdziale 4.5. Wytycznych)?			
4.5. W.AOTM	Czy przedstawiono: strukturę modelu wraz z opisem i uzasadnieniem wyboru stanów zdrowotnych oraz wyniki oceny konwergencji modelowanego przebiegu leczenia z praktyką kliniczną?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy założenia modelu przetestowano w ramach analizy wrażliwości?	TAK	Rozdział 3.5. i 3.8.	-
4.5. W.AOTM	Czy model opracowano przy użyciu powszechnie dostępnych narzędzi umożliwiających jego weryfikację?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji ekstrapolowania wyników badań klinicznych na horyzont przekraczający okres ich obserwacji w ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z uwzględnieniem scenariuszy: optymistycznego oraz pesymistycznego (np. dla założeń związanych z ekstrapolacją)?	TAK	Rozdziały 3.5	-
4.5. W.AOTM	Czy w sytuacji wykorzystania modelu Markowa przedstawiono i uzasadniono wybór długości cyklu?	TAK	Rozdział 3.5.	-
4.5. W.AOTM	Czy modelowanie przeprowadzono zgodnie z dobrą praktyką i wytycznymi krytycznej oceny modeli (zgodnie z tabelą 2. Wytycznych AOTM)?	TAK	Rozdziały 2.1. – 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5. W.AOTM	Czy zamieszczono stwierdzenie na temat przeprowadzenia walidacji wewnętrznej?	TAK	Rozdział 6.1.	-
4.5. W.AOTM	Czy przeprowadzono walidację zewnętrzną wyników modelowania (np. porównanie wyników modelowania z opublikowanymi wynikami długoterminowych badań, czy wynikami badań uwzględnionych w modelowaniu)?	TAK	Rozdział 6.3.	-
4.6. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór badań klinicznych których wyniki uwzględniono w analizie i czy oceniono dostępność badań odnoszących się do efektywności praktycznej (badań postmarketingowych, badań IV fazy, badań obserwacyjnych, okresu przedłużonej fazy otwartej badań eksperymentalnych, analiz rejestrów)?	TAK	Rozdział 2.4.	-
4.6. W.AOTM	Czy oddzielnie przedstawiono i oceniono wiarygodność danych o efektywności praktycznej (w tym danych od płatnika) i eksperymentalnej (jeżeli są dostępne)? Czy przeanalizowano wpływ źródła danych na wynik analizy?	TAK	Rozdziały 2.4. i 3.1. – 3.9.	-
4.5., 4.6., 4.12. W.AOTM	Czy uzasadniono wybór punktów końcowych uwzględnionych badań klinicznych (pierwszorzędowe punkty końcowe vs. drugorzędowe; istotne klinicznie vs. surogaty; związane z: kosztem, przeżyciem, jakością życia, itp.)?	TAK	Rozdziały 2.4.	-
4.12. W.AOTM	Czy jeżeli zaobserwowano rozbieżności we wnioskowaniu pomiędzy analizą kliniczną a analizą ekonomiczną (m.in. w zakresie różnego wnioskowania z badań	TAK	Rozdział 2.4.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	dotyczących efektywności eksperymentalnej i badań odnoszących się do efektywności praktycznej) przedstawiono szczegółowe uzasadnienie obserwowanych różnic (uzasadnienie w oparciu o dowody naukowe lub o spójny wywód logiczny)?			
4.7. W.AOTM	Czy przedstawiono opis: procesu identyfikacji zasobów medycznych uwzględnionych w opracowaniu, procesu identyfikacji kosztu przypisanego zasobom, źródła informacji na temat tego kosztu oraz metody stosowanej przy ocenie kosztów (koszty ogólne/ mikrokoszty, zaplanowane badanie/ analiza rejestru/ analiza raportowanych kosztów z uwzględnieniem CPI itp.)?	TAK	Rozdziały 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy utratę produktywności szacowano metodą kosztów frykcyjnych w przypadku uwzględnienia kosztów pośrednich?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.7.2. W.AOTM	Czy koszt jednostkowy utraty produktywności związanej z płatną pracą określono w oparciu o wartość PKB na jednego pracującego mieszkańca i z uwzględnieniem korekty ze względu na krańcową produktywność?	TAK	Rozdziały 3.2.; 3.6.	-
4.8. W.AOTM	Czy w ramach analizy wrażliwości uwzględniono dyskontowanie na poziomie: 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych?	TAK	Rozdział 3.7.	-
4.9. W.AOTM	Czy dane wraz z miarami rozrzutu przedstawiono w formie tabelarycznej, wraz z podaniem źródła danych?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.9. W.AOTM	Czy w analizie probabilistycznej zdefiniowano i uzasadniono rozkład zmiennych wejściowych?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.9. W.AOTM	Czy przedstawiono opis i uzasadniono metody gromadzenia i analizy danych? Czy formularze użyte do gromadzenia danych dołączono do raportu jako załączniki?	TAK	Rozdział 12.3.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości i oceniono zakres niepewności uzyskanych wyników modelowania (np. zgodnie z 4.11.1. Wytycznych)?	TAK	Rozdział 4.2.2.	-
4.11. W.AOTM	Czy jeżeli przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości uzasadniono dobór i przedstawiono rozkłady zmiennych przypisane parametrom niepewnym?	TAK	Rozdział 3.8.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy wyniki AW przedstawiono w postaci tabelarycznej i ewentualnie graficznej (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności, krzywa akceptowalności, wykres tornado, <i>cost disutility plane</i>)?	TAK	Rozdział 4.2.	-
4.11.2. W.AOTM	Czy w ramach PSA określono średnią i przedziały ufności wyników (np. 95%) lub przedstawiono je w inny sposób, np. za pomocą krzywej akceptowalności lub	TAK	Rozdział 4.2.	-

Nr ^a	Pytanie	Odpowiedź	Odwołanie ^b	Uwagi
	inkrementalnego zysku netto (ang. <i>net monetary benefit</i> , NMB)?			
4.11.2. W.AOTM	Czy wybór metod oceny niepewności wyników został opisany i uzasadniony?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.11.1. W.AOTM	Czy w analizie wrażliwości: zidentyfikowano niepewne parametry, określono i uzasadniono zakres ich zmienności, obliczono główne wyniki analizy (wyniki zdrowotne oraz różnicę pomiędzy nimi, koszty całkowite oraz różnicę pomiędzy nimi, ICER/ICUR, CER/CUR)?	TAK	Rozdziały 3.8.; 4.2.	-
4.12. W.AOTM	Czy ograniczenia i dyskusja są od siebie oddzielone?	TAK	Rozdziały 5., 7.	-
4.12.1. W.AOTM	Czy w ramach ograniczeń omówiono cechy samej analizy i dostępnych danych wejściowych oraz źródła niepewności tych danych, a także właściwości zakresu analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego? Czy odniesiono się do kwestii, czy analizę ekonomiczną wykonano na bazie danych o efektywności klinicznej, które osiągnęły istotność statystyczną?	TAK	Rozdział 5.	-
4.13. W.AOTM	Czy przedstawiono i przedyskutowano ograniczenia przeprowadzonej analizy?	TAK	Rozdział 5.	-

^a fragment tekstu Rozporządzenia Ministra Zdrowia [3] do którego odnoszą się wskazane pytania; AWA – pytania zaczerpnięte z analiz weryfikacyjnych AOTMiT; W.AOTM – dodatkowe pytania zgodności analizy z Wytycznymi AOTMiT z 2016 roku;

^b numer rozdziału, tabeli, wykresu, strony umożliwiający identyfikację fragmentu(ów) analizy odnoszącego(ych) się do wskazanego zagadnienia.