

Tavneos[®] (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń

Analiza ekonomiczna

Warszawa, marzec 2024 (aktualizacja październik 2024)

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Vifor Pharma Management Ltd
Flughofstrasse 61 / 8152 Glattbrugg / Switzerland

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Vifor Pharma Management Ltd.

Dokument poprawiony i zaktualizowany w związku z pismem AOTMiT OT.423.1.54.2024.4.TG z dnia 27 września 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
1 Wprowadzenie	9
1.1 Cel analizy.....	9
1.2 Komparatory	9
1.3 Populacja	9
1.4 Typ analizy ekonomicznej	10
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	10
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	10
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	11
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	13
2.2.1 Liczba kursów indukujących.....	13
2.2.2 Stany zdrowia	13
2.2.3 Definicje stanów zdrowia i zdarzeń zdrowotnych.....	14
2.2.4 Uzasadnienie wybranego modelu zgodnie z kliniczną ścieżką opieki.....	15
2.3 Ścieżki leczenia.....	16
2.3.1 Ramiona leczenia w modelu.....	16
2.3.2 Przypadek podstawowy	17
2.4 Parametry kliniczne.....	18
2.4.1 Przeliczanie wskaźników na prawdopodobieństwa.....	18
2.4.2 Prawdopodobieństwa przejścia do stanów zdrowia remisji i nawrotu	19
2.4.3 Prawdopodobieństwa przejścia do stanu zdrowia ESRD	21
2.4.4 Dane dotyczące śmiertelności	24
2.4.5 Zdarzenia niepożądane związane z GC	27
2.4.6 Choroba oporna na leczenie i długotrwałe stosowanie GC.....	30
2.5 Dane wejściowe analizy podgrup	30
2.6 Użyteczności	31
2.6.1 Wartości użyteczności populacji ogólnej	31
2.6.2 Wartości użyteczności pochodzące z badania ADVOCATE.....	31
2.6.3 Wartości użyteczności pochodzące z literatury	32
2.6.4 Dekrement użyteczności	34
2.7 Struktura zużycia zasobów i koszty	36

2.7.1	Koszty leków.....	37
2.7.2	Koszty stanów zdrowia	40
2.8	Zestawienie parametrów.....	45
2.9	Zakres analizy wrażliwości.....	45
2.9.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	45
2.9.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	45
2.10	Walidacja modelu	58
2.10.1	Walidacja wewnętrzna.....	58
2.10.2	Walidacja zewnętrzna	59
2.10.3	Walidacja konwergencji	62
3	Wyniki	63
3.1	Wyniki analizy podstawowej.....	63
3.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	65
3.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	71
4	Ograniczenia	76
5	Dyskusja	77
6	Wnioski końcowe	79
Aneks 1. Przegląd użyteczności		80
Wartości użyteczności związane ze wskazaniem		80
Metodyka przeglądu.....		80
Wyniki przeglądu		81
Wartość użyteczności związana z dializami		82
Metodyka przeglądu.....		82
Wyniki przeglądu		83
Omówienie włączonych badań.....		87
Wartość użyteczności związana z transplantacjami.....		89
Metodyka przeglądu.....		89
Wyniki przeglądu		89
Omówienie włączonych badań.....		91
Dekrement użyteczności związany z zaciemą.....		92
Metodyka przeglądu.....		92
Wyniki przeglądu		93
Dekrement użyteczności związany ze złamaniami osteoporotycznymi.....		93
Metodyka przeglądu.....		93
Wyniki przeglądu		94
Dekrement użyteczności związany z przewlekłą chorobą nerek		96
Metodyka przeglądu.....		96
Wyniki przeglądu		96

Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	98
Metodyka przeglądu	98
Wyniki przeglądu	99
Omówienie włączonych badań	100
Dekrement użyteczności związany z infekcjami	101
Metodyka przeglądu	101
Wyniki przeglądu	102
Omówienie włączonych badań	104
Dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc	104
Metodyka przeglądu	104
Wyniki przeglądu	105
Omówienie włączonych badań	107
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych	108
Metodyka przeglądu	108
Wyniki przeglądu	109
Omówienie włączonych badań i wnioski	110
Aneks 3. Zestawienie parametrów	112
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel	116
Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego	118
Cel i zakres badania	118
Metodyka	118
Wyniki (Ekspert I)	118
Wyniki (Ekspert II i II)	119
Wyniki (Ekspert IV, V i VI)	120
Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych	121
Spis rysunków	122
Spis tabel	123
Bibliografia	126

Wykaz skrótów i akronimów

AAV	zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. <i>(ANCA)-associated vasculitis</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
ANCA	przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofili (ang. <i>anti-neutrophil cytoplasmic antibody</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AVA	awakopan (ang. <i>avacopan</i>)
AZA	azatiopryna (ang. <i>azathioprine</i>)
BVAS	<i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i>
CEAC	krzywa akceptowalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
CV event	zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardio-vascular event</i>)
CYC	cyklofosfamid (ang. <i>cyclophosphamide</i>)
eGFR	szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ERG	<i>Evidence Review Group</i>
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
GC	glikokortykosteroidy (ang. <i>glucocorticoids</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GPA	ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. <i>granulomatosis with polyangiitis</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
IV	dożylnie (ang. <i>intravenous</i>)
LY	lata życia (ang. <i>life years</i>)
MPA	mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. <i>microscopic polyangiitis</i>)
MPO	mieloperoksydaza (ang. <i>myeloperoxidase</i>)
MTX	Metotreksat (ang. <i>methotrexat</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
PR3	proteinaza 3 (ang. <i>proteinase 3</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RRT	terapia nerkozastępcza (ang. <i>renal replacement therapy</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
RTX	rytuksymab (ang. <i>rituximab</i>)

SoC
ToT

standardowa terapia (ang. *standard of care*)
czas leczenia (ang. *time on treatment*)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy jest określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Tavneos® stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem finansowaniem w ramach programu lekowego leczenia ciężkiej, czynnej ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA).

Metoda

W analizie założono finansowanie preparatu Tavneos® w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek stosowany w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania: ██████████ dla opakowania 180 kaps. i ██████████ dla opakowania 30 kaps. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca przewidział ustalenie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) ██████████

Porównano koszty i konsekwencje leczenia lekiem Tavneos® w połączeniu ze standardową opieką (SoC) z kosztami i konsekwencjami objęcia jedynie standardową opieką. Dobór komparatorów wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie Analizy problemu decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej tj. wykazaniu istotnie wyższej skuteczności awakopanu stosowanego w skojarzeniu ze standardową opieką, w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń względem samej standardowej opieki, przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ICER).

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji, a także implementację polskiego zestawu użyteczności opartego na EQ-5D-5L. W analizie wykorzystano model Markowa, w którym wyróżniono dziewięć stanów zdrowia: aktywny stan chorobowy, w którym pacjenci rozpoczynają, trzy stany remisji i trzy nawroty, schyłkową niewydolność nerek i zgon. W analizie uwzględniono koszty związane z nabyciem i podaniem leków, zużyciem zasobów, schyłkową niewydolnością nerek, przewlekłą chorobą nerek oraz zdarzeniami niepożądanymi związanymi z glikokortykosteroidami. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Dane w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto w oparciu o dane literaturowe (m.in. dane przedstawione w ChPL) oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

Analizę przeprowadzono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanych umów podziału ryzyka. W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Zarówno w przypadku perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej, terapia awakopanem w połączeniu ze SoC okazała się **droższa** od SoC, ale **wiązała się z przyrostem QALY** o 0,23. Oszacowany ICER znajdował się **powyżej progu opłacalności** i wyniósł ██████████ w przypadku perspektywy NFZ i ██████████ w przypadku perspektywy wspólnej. Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości, nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Podsumowanie

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że wynik ICER dla terapii awakopanem w połączeniu ze SoC stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, we wszystkich przeprowadzonych wariantach znajduje się [REDACTED] obowiązującego w Polsce progu opłacalności.

Analiza wykazała, że terapia lekiem Tavneos® w połączeniu ze SoC jest droższa od leczenia samym SoC, ale w każdym przypadku wiąże się z [REDACTED] QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Tavneos® (awakopan) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje dwie prezentacje preparatu Tavneos®:

- 10 mg, 180 kapsułek twardych,
- 10 mg, 30 kapsułek twardych.

1.2 Komparatory

W analizie oceniono efektywność kosztów awakopanu stosowanego jako terapia dodana do standardowej opieki w porównaniu do standardowej opieki. Wybór komparatora dla awakopanu wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Tavneos].

1.3 Populacja

Zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem oraz z ChPL populacja zawarta w AE obejmuje dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofili (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń). Charakterystyka grupy pacjentów w momencie włączenia do modelu jest oparta na wyjściowej charakterystyce populacji w badaniu ADVOCATE. Wyjątkiem są odsetki pacjentów stosujących awakopan w połączeniu z rytuksymabem/cyklofosfamidem - w tym wypadku dane pochodzą od ekspertów klinicznych.

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet). Charakterystykę pacjentów podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów.

Cecha	Dane wejściowe modelu
Początkowy wiek [lata]	60,00
Masa ciała [kg]	77,07
Średnia powierzchnia ciała [m ²]	1,92
Odsetek pacjentów używających awakopan w połączeniu z rytuksymabem [%]	50,00

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Wynikiem skuteczności będącym przedmiotem zainteresowania są lata życia skorygowane o jakość (QALY), przy czym ostateczne wyniki wyraża się w postaci kosztu przyrostowego na QALY uzyskanego w horyzoncie czasowym modelu; tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

1.5 Perspektywa

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

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to odpowiednia skala czasowa, biorąc pod uwagę, że AAV jest poważną, zagrażającą życiu chorobą, wymagającą obserwacji i leczenia przez całe życie pacjenta. Pozwala to na uwzględnienie w analizach wszystkich kosztów i wyników związanych z leczeniem. W analizie scenariuszy rozważany jest alternatywny 5-, 10- i 20-letni horyzont czasowy

Długość cyklu wynosi 4 tygodnie. Dlatego rok (52 tygodnie) to w modelu 13 cykli.

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

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych [AOTMiT 2016],
- 5,0% dla kosztów i 5,0% dla efektów zdrowotnych (za autorami modelu).

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

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

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Tavneos[®], 10 mg, 30 i 180 kapsułek twardych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024, produkt leczniczy Tavneos[®] nie jest obecnie refundowany.

Analiza kliniczna wykazała wyższość awakopanu (Tavneos®) względem technologii opcjonalnych uwzględnionych w analizie. Nie zachodzą zatem okoliczności art. 13 ust. 3 [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja awakopanu w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie preparatu Tavneos® (awakopan) stosowanego w skojarzeniu ze SoC refundacją w zakresie populacji dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do nowej grupy limitowej.

Zestawienie cen wnioskowanych prezentacji preparatu Tavneos® przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Ceny Tavneos® - bez RSS.

Kategoria	Tavneos®, 30 kaps.	Tavneos®, 180 kaps.
Cena zbytu netto [PLN]	████████	████████
Urzędowa cena zbytu [PLN]	████████	████████
Cena hurtowa brutto [PLN]	████████	████████
Cena detaliczna [PLN]	n.d.	n.d.
Wysokość limitu finansowania [PLN]	████████	████████
Odpłatność (%)	████████	████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	████	████
Koszt NFZ [PLN]	████████	████████

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN - Polski Złoty

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Wnioskodawca przewidział schemat podziału ryzyka (RSS). W ramach proponowanego instrumentu podziału ryzyka wnioskodawca zobowiązuje się ██████████

Szczegółowe wyliczenia kosztów awakopanu przy uwzględnieniu RSS przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 3 Ceny Tavneos® - z RSS

Kategoria	Tavneos®, 30 kaps.	Tavneos®, 180 kaps.
Cena zbytu netto [PLN]	████████	████████
Urzędowa cena zbytu [PLN]	████████	████████
Cena hurtowa brutto [PLN]	████████	████████
Cena detaliczna [PLN]	n.d.	n.d.
Wysokość limitu finansowania [PLN]	████████	████████

Kategoria	Tavneos®, 30 kaps.	Tavneos®, 180 kaps.
Odpłatność (%)	██████████	██████████
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	████	████
Koszt NFZ [PLN]	██████████	██████████

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; PLN - Polski Złoty; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Tavneos®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 190 380 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICER. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results” w załączonym modelu ekonomicznym (arkusz MS Excel). Ze względu na fakt, że wnioskowana jest refundacja awakopanu w ramach nowej grupy limitowej, w której podstawą limitu będzie wnioskowany preparat Tavneos®, w celu obliczenia ceny progowej wykorzystano makro umożliwiające przeprowadzenie analizy warunkowej bazujące na poleceniu „szukaj wyniku”.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych.

Model farmakoekonomiczny jest symulacją modelu Markowa. Model szacuje efektywność kosztową awakopanu + SoC w porównaniu z konwencjonalną terapią (SoC). Struktura modelu została zaprojektowana tak, aby odzwierciedlała praktykę kliniczną indukcji remisji u pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA, z maksymalnie trzema kursami indukcji w modelu. Model Markowa obejmuje 9 stanów zdrowia: aktywny stan chorobowy, w którym pacjenci rozpoczynają leczenie, trzy stany remisji i trzy nawroty, schyłkową niewydolność nerek i zgon. Ponadto u pacjentów mogą wystąpić zdarzenia niepożądane związane z GC (glikokortykosteroidami), których prawdopodobieństwo wystąpienia zależy od dawki GC, którą pacjent otrzymuje (wysoka dawka, niska dawka, brak GC).

Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badań ADVOCATE i CPRD (badania bezpośrednio porównujące awakopan + SoC z terapią konwencjonalną) oraz opinie ekspertów klinicznych. Głównym źródłem wartości użyteczności było badanie ADVOCATE (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) i dane z obwieszczenia MZ.

2.2 Opis modelu

2.2.1 Liczba kursów indukujących

Modelowy parametr pozwala użytkownikowi wybrać od jednego do trzech cykli indukcji (jeden kurs leczenia wstępnego do indukcji remisji i do dwóch reindukcji). W przypadku podstawowym model jest ustawiony na trzy indukcje.

Skumulowana dawka CYC wiąże się z toksycznością, chociaż nie ma ścisłych wytycznych dotyczących maksymalnej dawki życiowej. W zgłoszeniu rytuksymabu do NICE [NICE RTX] ERG radziła, iż nie należy przekraczać skumulowanej dawki od 20 mg do 30 mg. W modelu skumulowana dawka kursu indukcyjnego wynosi 7,1 g (6 dawek po 15 mg/kg dla średniej wagi pacjenta 79 kg). W związku z tym skumulowana dawka trzech cykli indukcji CYC mieściłaby się w tym docelowym zakresie. Dlatego założenie w modelu trzech cykli indukcyjnych jest zasadne.

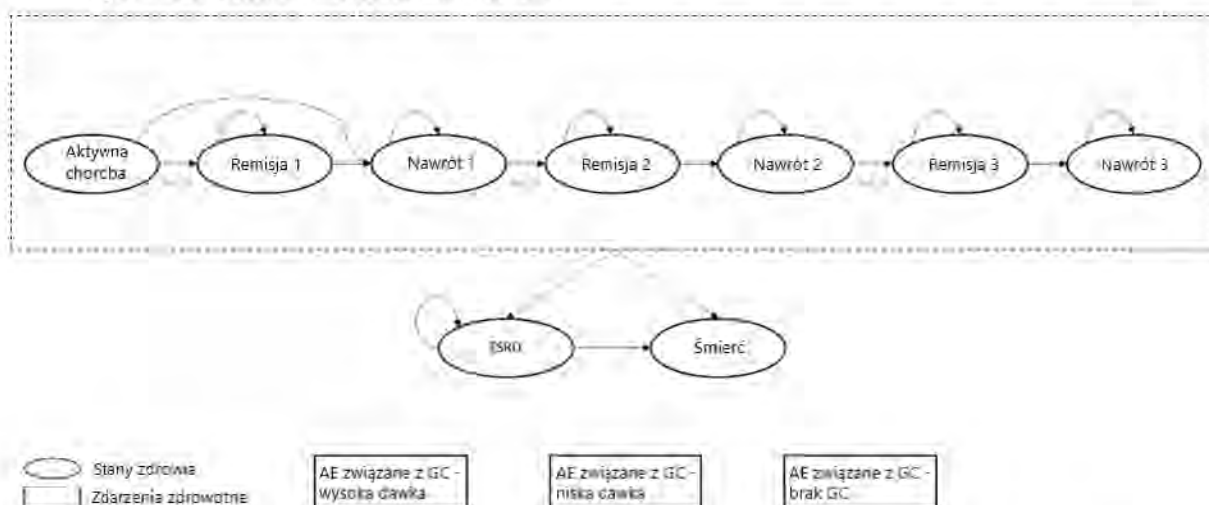
2.2.2 Stany zdrowia

Jak wspomniano powyżej, zastosowano model Markowa obejmujący 9 stanów zdrowia (Rys. 1). Nowo zdiagnozowani lub nawracający pacjenci wchodzi do modelu w stanie „Aktywnej choroby”, w którym otrzymują pierwszy kurs terapii indukcyjnej. W zależności od odpowiedzi na leczenie, pacjenci przechodzą do „Remisji 1” lub „Nawrotu 1”. Będąc w „Remisji 1”, pacjenci mogą pozostać w remisji lub przejść do nawrotu. Jeśli pacjenci

przejdą do „Nawrotu 1”, otrzymają drugi cykl leczenia indukcyjnego, jeśli jest to dozwolone w modelu, i przejdą do „Remisji 2”, jeśli zareagują lub pozostaną w „Nawrocie 1” przez pozostałą część horyzontu czasowego, jeśli nie. Podobnie, będąc w „Remisji 2”, pacjenci mogą pozostać w remisji lub przejść do „Nawrotu 2”. Jeśli jest to dozwolone w modelu, pacjenci w „Nawrocie 2” otrzymują trzeci kurs terapii indukcyjnej i w zależności od odpowiedzi na leczenie pozostają w fazie nawrotu lub przechodzą do „Remisji 3”. W stanie „Remisja 3” pacjenci mogą pozostać w remisji lub przejść do nawrotu. Pacjenci w „Nawrocie 3” nie otrzymają dodatkowego kursu indukcyjnego. W każdym cyklu u pacjentów może rozwinąć się ESRD. Gdy pacjent przejdzie do stanu „ESRD” pozostaje w tym stanie do śmierci lub końca horyzontu czasowego. Pacjenci mogą przejść do stanu śmierci z dowolnego stanu zdrowia w dowolnym momencie w modelu. Pacjenci w aktywnym stanie chorobowym, którzy nie reagują na pierwszy kurs indukcyjny, przechodzą do stanu zdrowia „Nawrót 1”, mimo że z klinicznego punktu widzenia nie są uważani za pacjentów z nawrotem. Pozwala to jednak na stałą maksymalną liczbę kursów indukcyjnych w modelu. W stanie zdrowia z nawrotem, pacjenci mogą otrzymać kurs indukcyjny tylko raz. Jeśli pacjenci nie zareagowali na terapię indukcyjną, uważa się, że mają chorobę oporną na leczenie i pozostają w stanie nawrotu przez pozostałą część horyzontu czasowego. Pacjenci w stanie nawrotu nie mogą otrzymać wielu kolejnych kursów indukcyjnych.

Aby uzyskać szczegóły dotyczące prawdopodobieństw przejścia wykorzystanych w modelu patrz rozdział 2.4.2.

Rys. 1 Struktura modelu Markowa.



2.2.3 Definicje stanów zdrowia i zdarzeń zdrowotnych

Remisja

Remisyjny stan zdrowia definiuje się zgodnie z badaniem ADVOCATE jako pacjenci, u których w skali *Birmingham vasculitis activity score* (BVAS) otrzymali wynik 0 i nie przyjmują glikokortykosteroidów w ciągu 4 tygodni od zakończenia 6-miesięcznego okresu indukcji.

Aktywna choroba

Aktywny stan chorobowy definiuje się jako pacjentów z BVAS>0.

Nawrót

W oparciu o protokół badania ADVOCATE nawrót definiuje się jako pogorszenie choroby po uprzednim uzyskaniu remisji, które obejmuje:

- jedną lub więcej głównych pozycji w BVAS,
- lub
- trzy lub więcej drobnych pozycji w BVAS,
- lub
- jedną lub dwie drobne pozycje w BVAS zarejestrowane podczas dwóch kolejnych wizyt.

ESRD

Zgodnie z badaniem CPRD [CPRD], uważa się, że pacjenci mają ESRD (schyłkową niewydolność nerek), jeśli ich GFR/eGFR [REDACTED] i wykazują przewlekłą potrzebę RRT (terapię nerkozastępczą) wyrażoną jako [REDACTED].

Zdarzenia niepożądane związane z glikokortykosteroidami (AE)

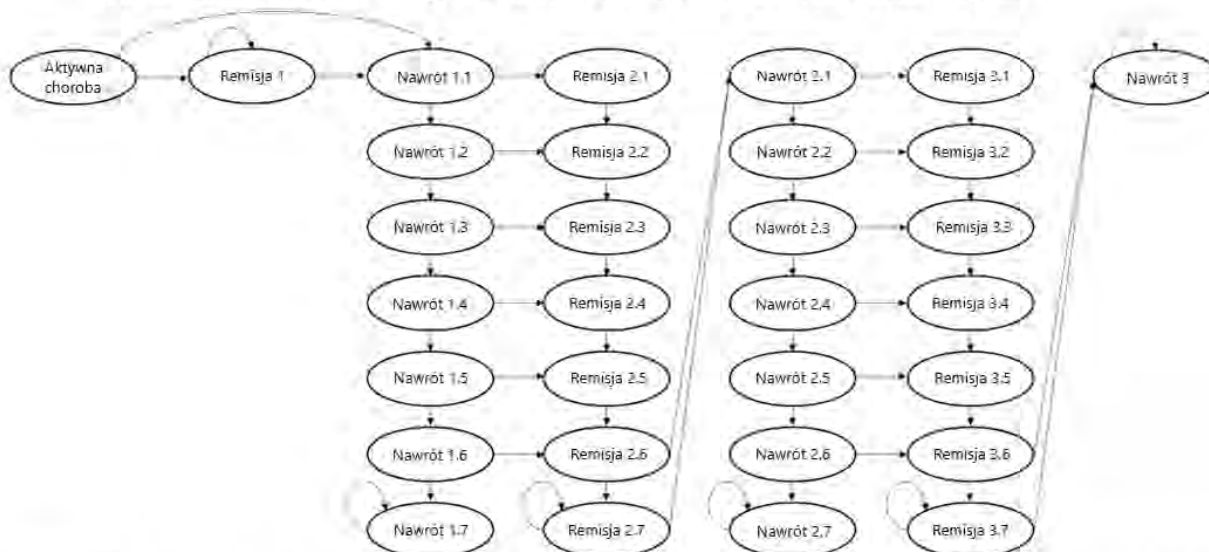
Zgodnie z badaniem CPRD stosowanie glikokortykosteroidów podzielono na małe i duże dawki, w oparciu o próg [REDACTED] mg/dobę i brak GC. Zdarzenia niepożądane (zakażenia i zdarzenia sercowo-naczyniowe - wybrane, ponieważ dane CPRD sugerowały statystycznie istotny związek między częstością występowania a dawką GC) zostały sklasyfikowane na podstawie dawki GC.

Model umożliwia użytkownikowi zmianę źródła danych AE z CPRD na AE stopnia 3. lub 4. zgłoszone w badaniu ADVOCATE.

2.2.4 Uzasadnienie wybranego modelu zgodnie z kliniczną ścieżką opieki

Kursy indukcyjne są rozłożone na okres 6 miesięcy, zgodnie z protokołem ADVOCATE, który w modelu został uproszczony do sześciu cykli. Z tego powodu pacjenci mają sześć cykli, aby przejść do stanu remisji, a każdy z sześciu cykli wiąże się z innymi kosztami. Dodatkowo pacjenci w remisji mogą przejść w nawrót dopiero po ukończeniu pełnych sześciu cykli terapii indukcyjnej. Aby odpowiednio śledzić pacjentów przez okres indukcji, w modelu zaimplementowano stany tunelowe, jak opisano na Rys. 2. Należy pamiętać, że stany ESRD i śmierci, a także AE związane z GC zostały pominięte na poniższym diagramie dla uproszczenia i przejrzystości.

Rys. 2 Schematyczny diagram stanów Markowa i stanów tunelowych.



Stany zdrowia „Nawrót 1” i „Nawrót 2” mają siedem stanów tunelowych, po jednym na każdy cykl terapii indukcyjnej, plus 7. stan tunelowy dla pacjentów, którzy nie reagują na leczenie i dlatego pozostają w stanie nawrotu przez pozostałą część horyzontu czasowego, tak zwani pacjenci oporni. „Nawrót 3” nie ma stanów tunelowych, ponieważ w modelu nie jest dozwolony dodatkowy kurs indukcyjny, dlatego śledzenie pacjentów nie jest konieczne.

Pacjenci przechodzą od „Aktywnej choroby” do „Remisji 1” w pierwszych sześciu cyklach modelu, a pacjenci w „Remisji 1” otrzymują terapię podtrzymującą od cyklu 7. Cykle w modelu pozwalają odpowiednio śledzić pacjentów przez pierwszy kurs indukcyjny, dlatego nie potrzebuje on stanów tunelowych. Jednak pacjenci mogą przejść w nawrót, a tym samym osiągnąć stan zdrowia „Remisja 2” i „Remisja 3” w dowolnym momencie (od cyklu 7). Dlatego stany „Remisja 2” i „Remisja 3” mają siedem stanów tunelowych, aby odpowiednio podążać za pacjentami. Pierwsze pięć stanów tunelowych dotyczy drugiego do szóstego cyklu okresu indukcji (pierwszy cykl leczenia podaje się w stanach nawrotu). Od 6. stanu tunelowego pacjenci otrzymują terapię podtrzymującą przez 24 miesiące zgodnie z wytycznymi klinicznymi, jak opisano szczegółowo w rozdziale 2.3.2. Jednorazowy koszt terapii podtrzymującej dotyczy pacjentów w 6. stanie tunelowym. Następnie pacjenci przechodzą do 7. stanu tunelowego, w którym nie ponoszą żadnych dalszych kosztów.

2.3 Ścieżki leczenia

2.3.1 Ramiona leczenia w modelu

Model opiera się na trzech porównaniach parami opartych na leczeniu indukcyjnym pierwszego kursu indukcyjnego, który jest ustalony w modelu. Pierwsze dwa porównania to:

- AVA+CYC vs. CYC+GC,
- AVA+RTX vs. RTX+GC.

Użytkownik ma możliwość zaimplementowania drugiej i trzeciej indukcji w modelu poprzez zdefiniowanie ścieżek leczenia, wybierając opcje z rozwijanego menu. Leczenie indukcyjne wybrane dla drugiej i trzeciej indukcji jest takie samo w ramieniu AVA i porównawczym, tak

że model porównuje podobne z podobnymi. W podstawowym przypadku indukcja awakopaniem w połączeniu z RTX lub CYC jest możliwa tylko w przypadku pierwszej indukcji, ponieważ obecnie nie ma dowodów na poparcie ponownej indukcji awakopaniem. Użytkownik może wybrać ponowną indukcję z awakopaniem na jeden lub dwa kursy wprowadzające. Analizy te należy jednak traktować jako rozpoznawcze, biorąc pod uwagę brak danych dotyczących skuteczności awakopanu poza pojedynczym kursem indukcyjnym z sześciomiesięcznym okresem podtrzymującym. Jeśli nie wybrano ponownej indukcji awakopaniem, kolejne okresy indukcji nawrotu obejmują CYC+GC i RTX+GC we wszystkich ramionach.

Dodatkowo przeanalizowano trzecie porównanie (AVA+CYC/RTX vs. CYC/RTX+GC.), biorąc pod uwagę połączenie terapii indukcyjnej z CYC i RTX w oparciu o to, czego oczekuje się w praktyce klinicznej. W przypadku podstawowym założono, że 50% pacjentów otrzymałoby RTX w połączeniu z GC lub AVA, a 50% otrzymałoby CYC w połączeniu z GC lub AVA, na podstawie badania opinii ekspertów.

2.3.2 Przypadek podstawowy

Indukcja

W oparciu o wytyczne kliniczne i wytyczne NICE, CYC jest lekiem z wyboru jako terapia pierwszego rzutu w celu wywołania remisji, przy czym RTX jest zalecany, gdy zastosowanie CYC byłoby niewłaściwe (czynna lub postępująca choroba pomimo leczenia CYC przekroczyłaby maksymalną skumulowaną dawkę CYC, w przypadku problemów z płodnością lub gdy CYC nie jest tolerowany). Ze względu na toksyczność związaną ze skumulowaną dawką CYC, wytyczne leczenia EULAR sugerują ponowną indukcję RTX po nawrocie.

W przypadku podstawowym rozważamy trzy kursy wprowadzające i dwie następujące ścieżki leczenia:

- w ramionach komparatorów:
 - CYC+GC → CYC+GC (do 2 kursów re-indukcyjnych) → AZA/MTX,
 - RTX+GC → RTX+GC (do 2 kursów re-indukcyjnych) → AZA/MTX;
- w ramieniu awakopanu:
 - AVA+CYC → CYC+GC (do 2 kursów re-indukcyjnych) → AZA/MTX,
 - AVA+RTX → RTX+GC (do 2 kursów re-indukcyjnych) → AZA/MTX.

Pod skrótem AZA w modelu ekonomicznym uwzględniana jest terapia azatiopryną lub metotreksatem, który według programu lekowego B.75 również może być stosowany do podtrzymywania remisji. Zastosowany sposób dawkowania jest zgodny ze schematem podanym w programie lekowym.

Podtrzymanie

Po zakończeniu okresu indukcji i remisji, wytyczne kliniczne zalecają leczenie podtrzymujące przez 24 miesiące (co odpowiada 26 cyklom w modelu). Zgodnie z protokołem badania ADVOCATE i wytycznymi klinicznymi, w modelu bazowym pacjenci w remisji indukowanej CYC otrzymują terapię podtrzymującą AZA/MTX przez 26 cykli. Pacjenci leczeni RTX otrzymują AZA/MTX przez 26 cykli. Odbiega to od protokołu badania ADVOCATE,

w którym pacjenci indukowani RTX nie otrzymywali żadnego leczenia podtrzymującego. Jednak w ocenie NICE dotyczącej rytuksymabu brak terapii podtrzymującej u pacjentów indukowanych RTX został uznany przez doradców klinicznych ERG za mało prawdopodobny. Uznano, że bardziej prawdopodobne jest, że pacjenci otrzymają jakąś formę terapii podtrzymującej, dlatego zastosowano AZA/MTX tak jak w ramieniu CYC i zgodnie z zaleceniami ERG. Pacjenci indukowani AVA + CYC lub RTX, otrzymują AVA + AZA/MTX przez siedem cykli i tylko AZA/MTX przez pozostałą część 26-cyklowego okresu leczenia podtrzymującego.

W przypadku podstawowym naszej analizy zastosowano 6-miesięczny (8 cykli) okres leczenia podtrzymującego.

Model zawiera opcje dłuższego okresu leczenia podtrzymującego (do 48 miesięcy) oraz opcję włączenia leczenia podtrzymującego rytuksymabem zamiast AZA/MTX. Scenariusze te wdrożono, gdy pacjenci w grupie otrzymującej awakopan otrzymują terapię podtrzymującą awakopaniem w skojarzeniu z AZA/MTX przez okres do 48 miesięcy, przy czym długość leczenia może być modyfikowana przez użytkownika. Zgodnie ChPL przyjęto, że leczenie podtrzymujące awakopaniem jest zalecane w połączeniu ze standardowym leczeniem (AZA/MTX lub rytuksymabem). W celu uwzględnienia efektu leczenia podtrzymującego rytuksymabem wyjściowa częstość nawrotów została dostosowana w obu ramionach modelu w oparciu o HR odnotowane w badaniu RITAZAREM.

Choroba oporna na leczenie

Uważa się, że pacjenci, którzy są w stanie nawrotu po braku odpowiedzi na terapię indukcyjną, mają chorobę oporną na leczenie. Zgodnie z raportem ERG z oceny NICE rytuksymabu, otrzymują oni AZA/MTX przez pozostałą część horyzontu czasowego lub do osiągnięcia stanu zdrowia „Śmierć”.

2.4 Parametry kliniczne

Do określenia prawdopodobieństw przejścia w modelu wykorzystywane są dwa źródła danych. Użytkownik może wybrać jedno lub drugie za pomocą rozwijanych menu w arkuszu ustawień modelu i odpowiednim arkuszu wejściowym.

Pierwszy zestaw danych łączy dane z literatury i dane z ADVOCATE. Drugi zestaw danych pochodzi z badania CPRD, a względna skuteczność została wynioskowana z ADVOCATE.

2.4.1 Przeliczenie wskaźników na prawdopodobieństwa

Wszystkie wartości wyrażone jako współczynniki (np. wskaźniki remisji z ADVOCATE/wskaźniki AE z CPRD) zostały przeliczone na 28-dniowe prawdopodobieństwa przejścia do wykorzystania w modelu przy użyciu standardowego wzoru:

$$P(X < t) = 1 - e^{-rt}$$

Gdzie $P(X < t)$ jest prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzenia przed czasem t , a r jest częstością występowania zdarzenia w czasie t .

2.4.2 Prawdopodobieństwa przejścia do stanów zdrowia remisji i nawrotu

Prawdopodobieństwa przejścia od aktywnego stanu chorobowego do remisji i od nawrotu do remisji są uważane za równe w grupie otrzymującej awakopan i grupie porównawczej. Wskaźniki remisji dla rytuksymabu i cyklofosfamidu są uważane za równe na podstawie równoważności RTX w badaniu klinicznym RAVE.

2.4.2.1 ADVOCATE

Wskaźniki remisji i nawrotu w ramionach awakopanu i CYC/RTX+GC są oparte na proporcjach pacjentów z remisją w 26. i 52. tygodniu z badania ADVOCATE. Współczynnik nawrotów oblicza się jako różnicę między odsetkiem pacjentów z remisją po 26. i 52. tygodniu. Współczynnik ryzyka dla częstości nawrotów między 52. a 60. tygodniem pochodzi z rozszerzonych danych przedstawionych w CSR ADVOCATE.

Wyprowadzono czterotygodniowe prawdopodobieństwa przejścia, aby dopasować odsetek pacjentów w stanach remisji i nawrotu po 26. i 52. tygodniu. Na podstawie badania CPRD prawdopodobieństwo przejścia od remisji do nawrotu maleje z czasem, z wyraźną tendencją do wzrostu ryzyka w pierwszych dwóch latach od remisji. Przyjmuje się, że prawdopodobieństwo przejścia od remisji do nawrotu po dwóch latach remisji wynosi ■ prawdopodobieństwa przejścia w pierwszych dwóch latach na podstawie danych z badania CPRD wyszczególnionych w poniżej.

Wskaźniki remisji, nawrotu i związane z nimi prawdopodobieństwa przejścia uzyskane z badania ADVOCATE przedstawiono w Tab. 4.

Tab. 4 Prawdopodobieństwo przejścia do remisji i nawrotu na podstawie wyników badania ADVOCATE.

	Awakopan	Rytuksymab	Cyklofosfamid
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach	72,3%	70,1%	70,1%
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach	65,7%	54,9%	54,9%
Czterotygodniowy wskaźnik nawrotów między 26. a 52. tygodniem	0,015	0,038	0,038
Czterotygodniowe prawdopodobieństwa przejścia			
Aktywna choroba/Nawrót do remisji	0,179	0,170	0,170
Remisja do nawrotu - pierwsze 12 miesięcy po remisji	0,015	0,038	0,038
Remisja do nawrotu - od 52. do 60. tygodnia	0,026	0,038	0,038
Remisja do nawrotu - od 61. do 64. tygodnia	0,031	0,038	0,038
Remisja do nawrotu - od 65. tygodnia do 2 lat	0,037	0,038	0,038
Remisja do nawrotu - po 2 latach	0,008	0,008	0,008

2.4.2.2 CPRD

W przypadku braku danych BVAS w CPRD-HES, dawka GC otrzymywana przez pacjentów jest wykorzystywana jako wskaźnik aktywności choroby w analizie CPRD. Wykonano wykresy Kaplana-Meiera, opisujące czas trwania epizodów leczenia przy określonej dawce (np. >10 mg/dobę) i można je interpretować jako opisujące czas od rozpoczęcia leczenia dużymi dawkami (np. >10 mg/dobę) do przejścia na leczenie małymi dawkami lub przerwania leczenia (<10 mg/dobę). Dane te można wykorzystać jako przybliżenie czasu do remisji

i nawrotu, jeśli założy się, że pacjent jest w remisji w momencie obniżenia dawki poniżej 10 mg/dobę i wskazują czas do nawrotu, jeśli zainicjuje się dawkę GC 10 mg/dobę lub więcej.

W modelu zastosowano dwa progi GC, aby określić, kiedy pacjenci są w fazie remisji i nawrotu. Wartość odcięcia 0 mg/dobę („bez GC”) zgodnie z protokołem ADVOCATE oraz wartość odcięcia 10 mg/dobę („niska GC”) w celu ściślejszego dostosowania do postępowania z pacjentami z AAV w praktyce klinicznej, w oparciu o wyniki badania CPRD i opinii klinicznej. Użytkownik może wybrać, którego progę użyć, wybierając opcje z rozwijanego menu.

Analizy CPRD wykazały, że prawdopodobieństwo przejścia od remisji do nawrotu maleje z czasem, z wyraźną tendencją wzrostu ryzyka w pierwszych dwóch latach od remisji. Dlatego w modelu opartym na czasie od remisji zastosowano dwa prawdopodobieństwa przejścia do nawrotu.

Wskaźnik częstości odstawienia dużych dawek GC (>10 mg/dobę; >0 mg/dobę) jest używany dla stanu remisji. Częstość odstawienia GC w małej dawce (<10 mg/dobę; 0 mg/dobę) w pierwszych dwóch i w kolejnych latach służy do wyprowadzenia prawdopodobieństw przejść w stan nawrotu.

Prawdopodobieństwa remisji, nawrotu w pierwszych dwóch latach od remisji i nawrotu w kolejnych latach pochodzą z badania CPRD.

Dane w ramieniu z awakopaniem opierają się na następujących założeniach:

- opierając się na założeniu równoważności remisji w 26. tygodniu w badaniu ADVOCATE, wskaźnik remisji w ramieniu awakopanu jest równy wskaźnikowi w ramionach porównawczych;
- częstość nawrotów w grupie otrzymującej awakopan wyprowadzono na podstawie częstości nawrotów w grupach porównawczych, stosując względne ryzyko nawrotu wynoszące 0,39 (tygodnie 26.-52.) i 0,70 (tygodnie 52.-60.) na podstawie CSR ADVOCATE;
- zanikanie efektu leczenia w miarę upływu czasu można zastosować w sposób opisany w następnym rozdziale.

Współczynniki występowania remisji, nawrotu i związane z nimi prawdopodobieństwa przejścia na podstawie analizy CPRD przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5 Prawdopodobieństwo przejścia do remisji i nawrotu na podstawie badania CPRD.

	Awakopan*	Rytuksymab	Cyklofosfamid
Wskaźnik dla 1 osobo-roku			
Bez GC (próg 0 mg/dzień)			
Remisja	■	■	■
Nawrót w tygodniach 26.-52.	■	■	■
Nawrót w tygodniach 52.-60.	■	■	■
Nawrót między 60. tygodniem a 2. rokiem	■	■	■
Nawrót po 2 latach	■	■	■
Niski GC (próg 10 mg/dzień)			

Remisja	■	■	■
Nawrót w tygodniach 26.-52.	■	■	■
Nawrót w tygodniach 52.-60.	■	■	■
Nawrót między 60. tygodniem a 2. rokiem	■	■	■
Nawrót po 2 latach	■	■	■
Czterotygodniowe prawdopodobieństwa przejścia			
Bez GC (próg 0 mg/dzień)			
Aktywna choroba/Nawrót do remisji	■	■	■
Remisja do nawrotu - tygodnie 26.-52.	■	■	■
Remisja do nawrotu - tygodnie 52.-60.	■	■	■
Remisja do nawrotu - od 60. tygodnia do 2 lat	■	■	■
Remisja do nawrotu - po 2 latach	■	■	■
Niski GC (próg 10 mg/dzień)			
Aktywna choroba/Nawrót do remisji	■	■	■
Remisja do nawrotu - tygodnie 26.-52.	■	■	■
Remisja do nawrotu - tygodnie 52.-60.	■	■	■
Remisja do nawrotu - od 60. tygodnia do 2 lat	■	■	■
Remisja do nawrotu - po 2 latach	■	■	■

* Obliczono na podstawie danych CPRD na podstawie założeń
GC - glikokortykosteroidy (ang. glucocorticoids)

2.4.2.3 Założenia efektu leczenia

W przypadku podstawowym model zakłada, że wskaźnik nawrotów w ramieniu z awakopaniem jest równy wskaźnikowi w ramieniu CYC/RTX+GC po 60. tygodniu przy braku danych. Dodano dwie dodatkowe opcje w celu zbadania ciągłego efektu leczenia i stałego zmniejszania się efektu leczenia w czasie. Pierwsza opcja zakłada trwały efekt leczenia dla wszystkich pacjentów, którzy osiągnęli remisję po leczeniu awakopaniem. Jest jednak mało prawdopodobne, aby ta opcja została zaakceptowana przez agencje HTA w przypadku braku dowodów potwierdzających. Bardziej konserwatywna opcja zakłada kontynuację efektu leczenia do 12 miesięcy po odstawieniu awakopanu z efektem zmniejszającym się w czasie. Alternatywne założenia efektu leczenia można wybrać za pomocą odpowiedniego menu rozwijanego w arkuszu „Model settings”.

W przypadku wybrania „efektu zanikania” użytkownik ma możliwość ustawienia niestandardowej długości efektu leczenia w zakładce „Clinical data”. Wartość domyślna jest ustawiona na 15 miesięcy (tj. efekt kontynuacji leczenia dla jednego cyklu modelowego po 60. tygodniu na podstawie badania ADVOCATE). Można to zmodyfikować do dowolnej wartości do 24 miesięcy, aby zbadać zanikanie efektu leczenia w analizach scenariuszy.

2.4.3 Prawdopodobieństwa przejścia do stanu zdrowia ESRD

ESRD związana z aktywnością choroby ma duży wpływ na przeżycie, jakość życia i koszty opieki zdrowotnej u pacjentów leczonych AAV. Model obejmuje dwie opcje źródeł danych informujących o przejściu do stanu zdrowia ESRD: literatura i CPRD. W przypadku obu źródeł zastosowano 3 prawdopodobieństwa przejścia, odpowiadające aktywnej chorobie lub nawrotowi, remisji i chorobie odpornej. Ponadto prawdopodobieństwo nawrotu zostało dostosowane, aby odzwierciedlić wyniki związane z nerkami w AAV w oparciu o dane eGFR

z badania ADVOCATE, związek między eGFR a prawdopodobieństwem ESRD opisany w piśmiennictwie oraz założenia poparte przez ekspertów klinicznych.

2.4.3.1 Prawdopodobieństwo ESRD zaczerpnięte z literatury

Na podstawie badania Robsona i wsp. ryzyko ESRD jest znacznie wyższe w ciągu pierwszych 6 miesięcy po wystąpieniu choroby niż w kolejnych latach. Zakłada się, że prawdopodobieństwo przejścia w stan zdrowia aktywna choroba/nawrót odpowiada prawdopodobieństwu w ciągu pierwszych sześciu miesięcy po postawieniu diagnozy w badaniu Robson 2015 4-tygodniowe prawdopodobieństwo przejścia na podstawie danych długoterminowych do 7 lat obserwacji jest używane jako przybliżenie prawdopodobieństwa remisji ESRD. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto, że prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD w chorobie odpornej na leczenie jest równe prawdopodobieństwu nawrotu.

2.4.3.2 Korekta ryzyka ESRD w ramieniu z awakopaniem na podstawie danych eGFR z ADVOCATE

Nawrót w ramieniu AAV wiąże się z pogorszeniem wyników związanych z nerkami. Wiąże się on z 9-krotnym wzrostem ryzyka ESRD. Model zawiera korektę dla obecnego i przyszłego eGFR, aby symulować rosnące ryzyko ESRD wraz z kolejnymi nawrotami. Korekta jest stosowana w następujących krokach:

- Prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD w aktywnej chorobie jest korygowane na podstawie poprawy eGFR w ramieniu awakopanu i grupy porównawczej badania ADVOCATE obserwowanej między tygodniem 0. a 26. (odpowiednio 5,8 ml/min i 2,9 ml/min). Prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD w remisji jest korygowane na podstawie poprawy eGFR obserwowanej między tygodniem 0. a 52. w badaniu ADVOCATE (odpowiednio 7,3 ml/min i 4,1 ml/min). Współczynnik ryzyka, a następnie prawdopodobieństwo ESRD, dostosowano na podstawie badania Gercik, w którym podano współczynnik ryzyka dla ESRD na ml/min zmiany eGFR w stosunku do wartości początkowej. Założono, że czynność nerek i prawdopodobieństwo ESRD u pacjentów z utrzymującą się remisją nie różni się między pacjentami wcześniej indukowanymi awakopaniem lub GC SoC;
- Każdy kolejny nawrót wiąże się ze spadkiem eGFR o 18 ml/min. Jest to konserwatywne założenie poparte przez ekspertów klinicznych, którzy sugerowali, że nawrót może wiązać się ze spadkiem powyżej 10 ml/min oraz dane wykorzystane w portugalskim modelu ekonomicznym wnioskowanego preparatu. Współczynnik ryzyka ESRD dostosowywany jest przy każdym kolejnym nawrocie w oparciu o zakładany spadek o 18 ml/min i odpowiadający mu współczynnik ryzyka oszacowany na podstawie Gercik 2020 i Brix 2018.

Korekty oparte na zmianach eGFR były stosowane sekwencyjnie z każdym nawrotem i kursem indukcji w modelu. Prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD we wszystkich stanach zdrowia wzrasta z każdym kolejnym nawrotem, co odzwierciedla pogorszenie funkcji nerek w czasie z powodu AAV, aż do osiągnięcia maksymalnej wartości 0,033 w chorobie odpornej na leczenie po trzech indukcjach, co jest najgorszym wynikiem w modelu dla pacjentów którzy pozostają przy życiu i są wolni od ESRD.

Tab. 6 Obliczanie skorygowanych o eGFR prawdopodobieństw przejścia do stanu zdrowia ESRD.

Parametr	Ramię awkopanu	Ramię GC SoC	Opis i źródło
Wyjściowe nieskorygowane prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD w aktywnej chorobie lub nawrocie (a)	0,0072	0,0101	Na podstawie 6,4% pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek po 6 miesiącach w Robson 2015
Wyjściowe nieskorygowane prawdopodobieństwo ESRD w remisji (b)	0,0006	0,0009	Na podstawie odsetka pacjentów, u których rozwinęła się ESRD od 6. miesiąca do 7. roku w badaniu Robson 2015 (13,9%-6,4%=7,5%)
Odzyskiwanie eGFR przy indukcji (w punktach eGFR)	5,8	2,9	Badanie ADVOCATE
Odzyskiwanie eGFR przy remisji (w punktach eGFR)	7,3	4,1	Badanie ADVOCATE
Spadek eGFR z każdym nawrotem (w punktach eGFR)		18	Opinia eksperta klinicznego i dane portugalskie
Współczynnik ryzyka dla ESRD na zmniejszenie jednostki eGFR		0,947	Gercik 2020, Brix 2018
Korekta ryzyka ESRD, indukcja (c)	0,729	0,854	Obliczono na podstawie współczynnika ryzyka na spadek jednostki eGFR i powrót eGFR
Korekta ryzyka ESRD, remisja (d)	0,672	0,800	Obliczono na podstawie współczynnika ryzyka na spadek jednostki eGFR i powrót eGFR
Korekta ryzyka ESRD, na nawrót (e)		2,67	Obliczono na podstawie współczynnika ryzyka na spadek jednostki eGFR i spadek eGFR
Prawdopodobieństwo ESRD, pierwsza remisja, cykle 1-6	0,0012	0,0014	(a) skorygowane na podstawie efektu eGFR w (d)
Prawdopodobieństwo ESRD, druga remisja, cykle 1-6	0,0026	0,0031	(a) skorygowane na podstawie efektu eGFR w (d) i (e)
Prawdopodobieństwo ESRD, trzecia remisja, cykle 1-6	0,0055	0,0065	(a) skorygowane na podstawie efektu eGFR w (d) i (e)
Prawdopodobieństwo ESRD, pierwsza remisja, cykle 7+	0,0009	0,0009	(b) skorygowane na podstawie efektu eGFR w ramieniu SoC w (d)
Prawdopodobieństwo ESRD, druga remisja, cykle 7+	0,0019	0,0019	(b) skorygowane na podstawie efektu eGFR w ramieniu SoC w (d) i (e)
Prawdopodobieństwo ESRD, trzecia remisja, cykle 7+	0,0040	0,0040	(b) skorygowane na podstawie efektu eGFR w ramieniu SoC w (d) i (e)

eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*); GC - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*)

2.4.3.3 Częstości ESRD z CPRD stratyfikowane według dawki GC

Prawdopodobieństwo ESRD uzyskano dodatkowo z CPRD. W badaniu CPRD częstość wystąpienia ESRD była stratyfikowana w oparciu o dawkę GC („wysoka dawka”: pacjenci z dawką GC >0 mg/dobę vs. 0 mg/dobę, „niska dawka”: pacjenci z dawką GC >0 mg/dobę i <30 mg/dzień vs. 0 mg/dzień, „bez GC”: 0 mg/dzień). Prawdopodobieństwa przejścia zostały wyprowadzone z tych współczynników (Tab. 7).

Dawkowanie GC jest używane wyłącznie jako przybliżenie aktywności AAV, zamiast zakładać bezpośredni związek między dawką GC a ESRD. Dlatego zakłada się, że awakopan zapobiega ESRD poprzez trwałą remisję i zmniejszoną częstość nawrotów. Przyjmuje się, że współczynnik wysokich dawek GC jest wskaźnikiem odpowiadającym aktywnej chorobie z największym wpływem aktywności AAV na nerki. Wskaźnik ten stosuje się do pierwszych 6. cykli w stanach zdrowia z aktywną chorobą lub nawrotem wymagającym leczenia

indukcyjnego. Niska dawka jest stosowana w szczególności w przypadku pacjentów z chorobą oporną na leczenie, jeśli w ustawieniach modelu wybrano opcję „low dose” dla tych pacjentów. Wskaźnik *no-GC* dotyczy pacjentów w długoterminowej remisji (od 7. cyklu w pierwszej remisji i od 6. cyklu w kolejnych okresach remisji). Prawdopodobieństwa przejścia zastosowane do każdego stanu zdrowia przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 7 Wskaźniki ESRD według dawki GC z badania CPRD.

Dawka GC	Współczynnik ESRD na 1000 osobolat	Prawdopodobieństwa przejścia na cykl
Wysoka dawka (>0mg/dzień)	■	■
Niska dawka GC (>0mg/dzień i ≤30mg/dzień)	■	■
Brak GC	■	■

GC - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*)

Tab. 8 Prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD, metoda CPRD.

Stan zdrowia	Cykl	Awakopan	SoC oparta o GC
Pierwsza indukcja	Wszystkie	■	■
Druga indukcja	1-6	■	■
	7+	■	■
Trzecia indukcja	1-6	■	■
	7+	■	■
Pierwsza remisja	1-6	■	■
	7+	■	■
Druga remisja	1-6	■	■
	7+	■	■
Trzecia remisja	1-6	■	■
	7+	■	■
Choroba oporna na leczenie	Wszystkie	■	■

GC - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*)

2.4.4 Dane dotyczące śmiertelności

Podstawowe dane dotyczące śmiertelności w modelu pochodzą z Tablic trwania życia dla społeczeństwa polskiego w roku 2022 opracowanych przez Główny Urząd Statystyczny w 2023 roku [GUS 2022]. W celu uwzględnienia zwiększonej śmiertelności w populacji pacjentów z AAV i pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w porównaniu z ogółem społeczeństwa, do tabeli przeżycia ogólnej populacji Polskiej stosuje się względne ryzyko. Wykorzystuje się dwa źródła danych, dane pochodzące z literatury oraz dane z badania CPRD.

Zakłada się, że współczynniki śmiertelności w stanach zdrowia aktywnej choroby, remisji i nawrotu są równe i opierają się na Jayne 2012.

2.4.4.1 Dane pochodzące z literatury

Wallace 2016. badali trendy umieralności pacjentów, u których zdiagnozowano GPA w latach 1992-2013, korzystając z sieci *Health Improvement Network* (THIN) w Wielkiej Brytanii. Wykazali, że śmiertelność w pierwszym roku po rozpoznaniu jest wyższa niż w kolejnych

latach. HR dla śmiertelności w pierwszym roku wynosi 6,31 (95% CI 3,62-10,98), podczas gdy HR wynosi 2,51 (95% CI 1,88-3,36) w ciągu 10 lat obserwacji.

Standaryzowany współczynnik śmiertelności dla pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek pochodzi z *23rd Annual report of the UK Renal Registry*. Oszacowany SMR dla pacjentów z AAV wynosi 6,60. Źródło to zostało zaproponowane przez NICE.

Tab. 9 Dane dotyczące śmiertelności z literatury.

Stan zdrowia	Literatura	
	Dane	Źródło
Pierwszy rok	6,31	Wallace 2016.
Następne lata	2,51	Wallace 2016.
ESRD	6,60	23rd Annual report of the UK Renal Registry

ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*)

2.4.4.2 Dane z badania CPRD

Współczynniki umieralności w pierwszym roku i w kolejnych latach pochodzą z badania CPRD. Względne ryzyko jest wyprowadzane z tych danych i stosowane do narodowych tablic życia w Polsce, jak opisano w Tab. 10. Względne ryzyko oblicza się, przeliczając wskaźnik osobo-roku na prawdopodobieństwo i dzieląc to drugie przez średnie (uśrednione dla mężczyzn i kobiet) prawdopodobieństwo zgonu w wieku ■ lat z krajowych tablic trwania życia, które było średnią wieku w badaniu CPRD. Z badania CPRD nie uzyskano żadnych danych dotyczących śmiertelności związanej z ESRD, a współczynnik ryzyka dla śmiertelności w stanie zdrowia ESRD oparto na danych Choi 2014.

Tab. 10 Dane dotyczące śmiertelności z badania CPRD.

	Stawka za osobo-rok
Pierwszy rok	■
Kolejne lata	■
Ryzyko względne (obliczone)	
Pierwszy rok - GC	■
Pierwszy rok - AVA	■
Kolejne lata	■

2.4.4.3 Ryzyko śmiertelności z powodu zakażeń związanych z leczeniem

Leczenie lekami immunosupresyjnymi w AAV wiąże się ze znacznie zwiększonym ryzykiem infekcji. Około połowa wszystkich zgonów w pierwszym roku po rozpoznaniu AAV jest spowodowana infekcjami. Aby odzwierciedlić zmniejszone ryzyko zgonów związanych z infekcjami poprzez możliwość obniżenia dawek GC podczas terapii awakopanem, HR dla śmiertelności pochodzące z CPRD lub piśmiennictwa zostały dostosowane w pierwszym roku dla awakopanu. Korekta została przeprowadzona przy użyciu następującej metody:

$$HR_{adj} = \left[\left(\frac{HR_{yr1}}{HR_{yr2+}} - 1 \right) \cdot (1 - \alpha \cdot \beta) + 1 \right] \cdot HR_{yr2+}$$

HR_{adj} = skorygowany HR śmierci w pierwszym roku w ramieniu AAV

HR_{yr1} = HR zgonu w 1. roku w ramieniu AAV z CPRD lub literatury

HR_{yr2+} = HR zgonu w kolejnych latach w ramieniu AAV z CPRD lub literatury

α = odsetek zgonów przypisywanych GC

β = odsetek infekcji, których uniknięto stosując awakopan

Wartość α jest ustawiona na 0,5 na podstawie Little 2009, który zaobserwował, że połowa zgonów w pierwszym roku w AAV jest przypisywana infekcjom. Współczynnik zgonów w pierwszym roku można zatem dostosować, zmieniając wartość parametru β . Jeśli założymy, że wszystkie zgony związane z infekcjami są przypisane GC i wszystkim infekcjom zapobiega się poprzez unikanie GC (α i β są ustawione na jeden), równanie sprowadza się do $HR_{adj} = HR_{yr2+}$, tj. wszystkie nadmierne zgony z powodu infekcji w pierwszym roku są unikane, a wskaźnik jest równy HR stosowanemu w kolejnych latach leczenia. Jeśli założymy, że stosując Avacopan nie można uniknąć żadnych infekcji (β jest ustawione na zero), równanie sprowadza się do $HR_{adj} = HR_{yr1}$, tj. prawdopodobieństwo śmierci po zastosowaniu awakopanu jest równe leczeniu opartemu na GC.

Wartość β uzyskano z badania ADVOCATE CSR, w którym odnotowano częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z infekcją na poziomie 1,8% w ramieniu AVA+CYC/RTX i 6,7% w ramieniu CYC/RTX+GC. Względne zmniejszenie częstości wyniosło $(6,7\% - 1,8\%) / 6,7\% = 73,1\%$. Alternatywną wartość β można oszacować na podstawie wyników badania CPRD. HR zgłaszane dla braku GC vs. mała dawka GC i dużą dawką GC w oparciu o punkt odcięcia wynoszący 30 mg/dobę były wykorzystane do oszacowania proporcji infekcji związanych z GC, którym udało się zapobiec poprzez zmniejszenie dawki GC. Roczna śmiertelność w pierwszym roku skorygowano za pomocą średniej ważonej na podstawie liczby cykli z dużą i małą dawką GC w ramionach porównawczych (Tab. 11).

Tab. 11 Dostosowanie śmiertelności pierwszego roku za pomocą HR dla infekcji w badaniu CPRD.

Porównanie	Współczynnik z CPRD	HR vs. brak GC z CPRD
Wysoka dawka	■	■
Niska dawka	■	■
Brak GC	■	■
Liczba cykli modelowych	Odsetek unikniętych infekcji	
1	■	
4	■	
8	■	
Średnia ważona (β)	■	

GC - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)

2.4.5 Zdarzenia niepożądane związane z GC

Leczenie glikokortykosteroidami wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi, a toksyczność zwiększa się wraz z dawką dobową i skumulowaną. W modelu uwzględniono kilka zdarzeń niepożądanych, w tym: infekcje, choroby układu krążenia, choroby nerek, choroby kości i choroby oczu, aby odzwierciedlić potencjalne dodatkowe korzyści leczenia awakopanem, biorąc pod uwagę jego potencjalne właściwości umożliwiające obniżenie dawki GC. Wskaźniki zdarzeń niepożądanych pochodzą z ADVOCATE lub z badania CPRD, a źródło może zostać wybrane przez użytkownika w arkuszu „*Model settings*”. W analizie podstawowej wykorzystano wskaźnik zdarzeń niepożądanych na podstawie badania ADVOCATE.

2.4.5.1 Zdarzenia niepożądane z ADVOCATE

Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub 4. zgłaszane w badaniu ADVOCATE w ramionach awakopanu i GC SoC pochodzą z CSR (Tab. 12).

Tab. 12 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. w badaniu ADVOCATE.

Zdarzenie niepożądane	GC+CYC/RTX	AVA+CYC/RTX	Koszt [PLN]	Źródło
AAV	12,2%	7,2%	10 320,56	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a
Zapalenie płuc	3,7%	4,8%	2 390,16	
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń	0,6%	3,0%	10 320,56	
Ostre uszkodzenie nerek	0,6%	1,8%	8 581,76	
Zakażenie dróg moczowych	1,2%	1,8%	2 607,28	
Angina piersiowa	0,0%	1,2%	6 016,15	
Niewydolność serca	0,0%	1,2%	3 580,64	
Infekcja związana z wszczepionym urządzeniem	0,0%	1,2%	3 600,18	
Nadwrażliwość na lek	1,2%	1,2%	0,00	
Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	1,8%	1,2%	125,25	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a
Nieprawidłowa czynność wątroby	0,0%	1,2%	125,25	
Hiperglikemia	0,6%	1,2%	5 216,40	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 127/2022/DSOZ załącznik 1a
Grypa	0,6%	1,2%	2 390,16	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a

Gorączka	1,8%	1,2%	0,00	Nie zakłada się żadnych dodatkowych kosztów
Ostry zawał mięśnia sercowego	1,2%	0,6%	17 418,27	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a
Agranulocytoza	1,2%	0,6%	9 764,64	
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	1,2%	0,6%	125,25	
Limfopenia	1,8%	0,6%	0,00	Nie zakłada się żadnych dodatkowych kosztów
Krwotok z pęcherzyków płucnych	1,2%	0,6%	10 320,56	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a
Niedokrwistość	1,2%	0,0%	9 764,64	
Odwodnienie	1,2%	0,0%	0,00	Nie zakłada się żadnych dodatkowych kosztów
Biegunka	1,8%	0,0%	3 041,52	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 127/2022/DSOZ załącznik 1a
Krwawienie z nosa	1,2%	0,0%	2 390,16	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a
Półpasiec	1,2%	0,0%	3 930,01	
Zakaźny wysięk opłucnowy	1,2%	0,0%	5 757,36	
Polip jelita grubego	1,2%	0,0%	2 390,16	
Mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe	1,2%	0,0%	10 320,56	
Multipleks mononeuropatii	1,2%	0,0%	0,00	Nie zakłada się żadnych dodatkowych kosztów
Neutropenia	1,2%	0,0%	13 602,31	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a
Bakteryjne zapalenie płuc	1,2%	0,0%	2 390,16	
Rak prostaty	1,2%	0,0%	0,00	Długoterminowe AE - nieuwzględnione w krótkoterminowych kosztach AE
Zatorowość płucna	1,8%	0,0%	8 692,16	Statystyki NFZ - Świadczenia JGP; Koszt grup JGP z zarządzenia nr 68/2024/DSOZ załącznik 1a
Zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym	1,2%	0,0%	2 390,16	
Małopłytkowość	1,2%	0,0%	9 764,64	
Wymioty	1,2%	0,0%	8 310,42	

AAV - zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. (ANCA)-associated vasculitis); AE - zdarzenie niepożądane (ang. adverse event); NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów

2.4.5.2 Zdarzenia niepożądane z CPRD

Jeśli jako źródło danych wybrano CPRD, wskaźniki AE dotyczące zakażeń, chorób układu krążenia, nerek, kości i oczu pochodzą z danych obserwacyjnych w Wielkiej Brytanii.

Częstości są stratyfikowane w oparciu o dawkę GC, uznając zwiększone ryzyko zdarzeń związanych z ekspozycją na GC. Wskaźniki obliczono dla pacjentów nieprzyjmujących GC (0 mg/dzień) oraz dla pacjentów otrzymujących niską i wysoką dawkę GC, stosując próg 30 mg/dzień, i przeliczono na prawdopodobieństwa przejścia przy użyciu standardowych wzorów. Wskaźniki i związane z nimi prawdopodobieństwa przejścia przedstawiono w Tab. 13. Analiza scenariuszy z częstością występowania infekcji zgłoszonych w populacji ADVOCATE ITT została uwzględniona jako opcja w arkuszu ustawień modelu (Tab. 14). W ramionach CYC i RTX, dla każdego kursu wprowadzającego, prawdopodobieństwa przejścia AE są stosowane w następujący sposób:

- prawdopodobieństwa przejścia dla wysokiej dawki GC są aplikowane w pierwszym cyklu indukcji,
- prawdopodobieństwa przejścia dla niskiej dawki GC są aplikowane w 2-5 cyklu,
- prawdopodobieństwa przejścia dla braku GC stosuje się w 6. i ostatnim cyklu leczenia indukcyjnego.

Gdy pacjenci otrzymają leczenie podtrzymujące lub leczenie choroby odpornej na leczenie (remisja 1 od cyklu 7 i dalej, remisja 2.6, 2.7, 3.6, 3.7, nawrót 1.7, 2.7, 3), stosuje się u nich prawdopodobieństwa przejścia dla braku GC. W ramieniu awakopanu, prawdopodobieństwa przejścia dla braku GC stosuje się w aktywnej chorobie i stanie zdrowia Remisji 1. Jeśli pacjenci są ponownie indukowani, a więc stosowany jest CYC lub RTX w połączeniu z GC, prawdopodobieństwa przejścia AE stosuje się, jak opisano powyżej dla ramion CYC i RTX.

W modelowym przypadku podstawowym pacjenci otrzymujący indukcję CYC lub RTX otrzymywali jednocześnie terapię GC przez 5 cykli zgodnie z protokołem badania ADVOCATE. Uważa się, że pacjenci, którzy nie osiągają remisji po dwóch lub więcej kursach indukcji, mają chorobę oporną na leczenie, która charakteryzuje się ciężkim AAV ze zwiększonym ryzykiem ESRD. Przypadek podstawowy modelu obejmuje wszystkie cztery zdarzenia niepożądane. Użytkownik może testować scenariusze z różnymi kombinacjami zdarzeń niepożądanych za pomocą pól wyboru w arkuszu „*Model settings*”.

Tab. 13 Wskaźniki i prawdopodobieństwa infekcji związanych z GC.

Wskaźnik zdarzeń niepożądanych na 1000 osobolat	Infekcje (CPRD)	Zdarzenia CV	Choroba kości	Choroba oczu
Wysoka dawka GC (>30 mg/dzień)	■	■	■	■
Niska dawka GC (<30 mg/dzień)	■	■	■	■
Brak GC (0 mg/dzień)	■	■	■	■
Prawdopodobieństwa przejścia zdarzenia niepożądanego				
Wysoka dawka GC (>30 mg/dzień)	■	■	■	■
Niska dawka GC (<30 mg/dzień)	■	■	■	■
Brak GC (0 mg/dzień)	■	■	■	■

GC - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*); CV - choroby układu krążenia

Tab. 14 Częstość występowania zakażeń związanych z GC w populacji ADVOCATE ITT.

Kategoria	AVA+CYC/RTX	CYC/RTX+GC
-----------	-------------	------------

% pacjentów z zakażeniem w ciągu 52 tygodni	25,3%	35,4%
28-dniowe prawdopodobieństwo	0,022	0,033

2.4.6 Choroba oporna na leczenie i długotrwałe stosowanie GC

Uważa się, że pacjenci, którzy nie osiągają remisji po dwóch lub więcej kursach indukcji, mają chorobę oporną na leczenie, która charakteryzuje się utrzymującą się aktywnością AAV ze zwiększonym ryzykiem ESRD. W przypadku podstawowym zakłada się, że 28-dniowe prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD odpowiada prawdopodobieństwu w GC z niską dawką uzyskanego w badaniu CPRD (██████) ze względu na brak opublikowanych dowodów. W modelu dodano opcję wartości zdefiniowanej przez użytkownika dla analiz scenariuszy.

Jednakże, jak zaobserwowano w badaniu CPRD w rutynowej praktyce klinicznej, pacjenci prawdopodobnie otrzymują GC przez długi okres czasu, do jednego roku w przypadku niewielkiego odsetka pacjentów. Aby to odzwierciedlić, w modelu zaimplementowano scenariusz umożliwiający długoterminowe stosowanie GC u pacjentów z chorobą oporną na leczenie. Zastosowano stałe prawdopodobieństwo przerwania leczenia na cykl wynoszące ██████ w oparciu o medianę czasu do przerwania leczenia wynoszącą 2 lata z danych CPRD. Ten scenariusz zwiększa prawdopodobieństwo AE związanego z GC i koszt leczenia przy założeniu dawki GC 10 mg/dzień.

2.5 Dane wejściowe analizy podgrup

Przeprowadzono dodatkowe analizy w celu oszacowania opłacalności stosowania awakopanu w skojarzeniu z CYC lub RTX w podgrupach pacjentów określonych wcześniej w protokole ADVOCATE. Wskaźniki remisji zgłaszane w 26. i 52. tygodniu uzyskano z CSR ADVOCATE i zastosowano w modelu. Do arkusza „*Model settings*” dodano opcję, aby umożliwić użytkownikowi wybór odpowiednich danych wejściowych dotyczących współczynnika remisji. Arkusz „*Subgroup analysis*” pozwala na porównanie wyników efektywności kosztowej we wszystkich podgrupach za pomocą prostej funkcji VBA.

Dane wejściowe dotyczące współczynnika remisji dla każdej podgrupy podsumowano w Tab. 15.

Tab. 15 Współczynniki remisji dla podgrup.

Subgrupa	W remisji w 26. tygodniu (95% CI)		W remisji w 52. tygodniu (95% CI)	
	AVA+CYC/RTX	CYC/RTX+GC	AVA+CYC/RTX	CYC/RTX+GC
Linia leczenia				
ADVOCATE ITT (przypadek podstawowy)	72,3 (64,8,78,9)	70,1 (62,5,77,0)	65,7 (57,9,72,8)	54,9 (46,9,62,6)
Nawrót AAV	86,3 (73,7,94,3)	78,0 (64,0,88,5)	76,5 (62,5,87,2)	48,0 (33,7,62,6)
Nowo zdiagnozowana AAV	66,1 (56,7,74,7)	66,7 (57,2,75,2)	60,9 (51,3,69,8)	57,9 (48,3,67,1)
MPA	73,3 (61,9,82,9)	67,6 (55,7,78,0)	70,7 (59,0,80,6)	51,4 (39,4,63,1)
GPA	71,4 (61,0,80,4)	72,2 (61,8,81,1)	61,5 (50,8,71,6)	57,8 (46,9,68,1)
MPO dodatni	73,4 (63,3,82,0)	69,1 (58,8,78,3)	70,2 (59,9,79,2)	53,2 (42,6,63,6)
PR3 dodatni	70,8 (58,9,81,0)	71,4 (59,4,81,6)	59,7 (47,5,71,1)	57,1 (44,7,68,9)
RTX jako terapia podstawowa	77,6 (68,5,85,1)	75,7 (66,5,83,5)	71,0 (61,5,79,4)	56,1 (46,1,65,7)
CYC jako terapia podstawowa	62,7 (49,1,75,0)	59,6 (45,8,68,8)	55,9 (42,4,68,8)	52,6 (39,0,66,0)

MPO - mieloperozydaza (ang. *myeloperoxidase*); PR3 - proteinaza 3 (ang. *proteinase 3*); MPA - mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*); GPA - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*); AAV - zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. *(ANCA)-associated vasculitis*)

2.6 Użyteczności

2.6.1 Wartości użyteczności populacji ogólnej

Wartości użyteczności dla populacji ogólnej z rozróżnieniem na płeć i wiek zostały wykorzystane do dostosowania wartości użyteczności względem starzenia się kohorty w horyzoncie czasowym analizy. Użyteczność w ogólnej populacji według wieku została uzyskana z populacyjnych wartości referencyjnych dla wskaźnika EQ-5D-5L w Polsce [Golicki 2021]. Ze względu na to, iż wartości te podane są dla nieco innych przedziałów wiekowych niż te zawarte w modelu, dokonano przeliczenie oparte na średniej ważonej liczbą osób występujących w danym przedziale wiekowym (patrz tabela poniżej) [GUS 2023].

Tab. 16. Wartości użyteczności dla populacji ogólnej.

Normy populacyjne EQ-5D-5L w Polsce		Wartości użyteczności wg danych w modelu	
Zakres wieku	Wartości użyteczności	Zakres wieku	Wartości użyteczności
18 - 24	0,983	<30	0,979
25 - 34	0,975	30 - 35	0,974
35 - 44	0,967	36 - 40	0,967
45 - 54	0,935	41 - 45	0,961
55 - 64	0,900	46 - 50	0,935
65 - 74	0,860	51 - 55	0,928
75+	0,760	56 - 60	0,900
Ogół	0,922	61 - 65	0,892
		66 - 70	0,860
		71 - 75	0,843
		76 - 80	0,760
		81 - 85	0,760
		>85	0,760
		Ogół	0,922

2.6.2 Wartości użyteczności pochodzące z badania ADVOCATE

Model wykorzystuje wartości użyteczności z danych EQ-5D-5L z badania ADVOCATE stratyfikowanych według stanu zdrowia (czynna choroba, remisja i nawrót) zgodnie z definicjami remisji i nawrotu w badaniu dla populacji polskiej. Wartości użyteczności odpowiadające stanom EQ-5D-3L oparte są na przeliczeniach z publikacji van Hout. Wartości alternatywne oparte na wartości EQ-5D-5L ustalonej dla populacji angielskiej zostały uwzględnione jako opcja w modelu.

W przypadku podstawowym zakłada się, że użyteczności stanu zdrowia nie są specyficzne dla leczenia. Nie zakłada się, że wszelkie różnice w wartościach użyteczności między

terapiami dla tego samego stanu zdrowia są przypisywane zmniejszonemu stosowaniu GC w ramieniu leczenia awakopanem. W przypadku wybrania opcji użyteczności specyficznych dla leczenia, spadki użyteczności dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych są automatycznie wyłączane w modelu, aby uniknąć podwójnego ich zliczania. Wartości użyteczności stanu zdrowia zastosowane w modelu (w oparciu o przeliczenia z publikacji van Hout) zestawiono w Tab. 17.

Tab. 17 Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu.

Stan zdrowia	Wartości użyteczności w ramieniu awacopanu	Wartości użyteczności w ramieniu SoC GC
Aktywna choroba	0,882	0,882
Remisja	0,920	0,920
Nawrót*	0,861	0,861
ESRD*	0,463	0,463

*Zakłada się, że leczenie awakopanem zakończy się, jeśli pacjent przejdzie do ESRD lub doświadczy nawrotu po 52 tygodniach (chyba że w tym drugim przypadku włączona jest ponowna indukcja awakopanem)

2.6.3 Wartości użyteczności pochodzące z literatury

Przeprowadzono przeglądy literatury w celu określenia wartości użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia. Zidentyfikowano prace z wartościami użyteczności związanymi z dializami oraz transplantacją nerki. Nie zidentyfikowano prac z wartościami użyteczności związanymi ze wskazaniem. Szczegółowa metodyka badań oraz opis znajdują się w Aneksie 1.

Dla stanów zdrowia, dla których nie odnaleziono wartości użyteczności przyjęto je za autorami modelu. Pochodzą one z systematycznego przeglądu literatury [PHMR 2018]. Odnaleziono w nim tylko dwa istotne badania, oceny HTA przeprowadzone przez NICE (2014) i *Scottish Medicines Consortium (SMC)* (2013) dotyczące rytuksymabu w skojarzeniu z glikokortykosteroidami do leczenia zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilii. Dane SF-36 zostały zebrane w badaniu RAVE (faza III.) i przekształcone w wartości użytkowe poprzez zastosowanie opublikowanego algorytmu mapowania [Ara 2008]. Dane EQ-5D-5L z badania ADVOCATE zastąpiły wartości HRQoL z RAVE i zostały użyte w przypadku bazowy.

2.6.3.1 Wartości użyteczności związane z dializami

Dializy są związane ze wzrostem wartości HRQoL. Znajduje to odzwierciedlenie w modelu poprzez wprowadzenie podwyższenia użyteczności w przypadku dializ. Wartości użyteczności przypadające na dializy zostały wyprowadzone z Chuasuwan 2020 i Wyld 2012. W analizie podstawowej użyto wartości użyteczności dla dializy otrzewnowej i hemodializy pochodzących z raportu NICE dotyczącego paciromeru. Dokładne wartości znajdują się w Tab. 18 i Tab. 19.

Tab. 18. Wartości użyteczności związane z dializami.

Parametr	Wartość w modelu	Źródło
	0,62	Chuasuwan 2020 (badanie źródłowe: Wasserfallen 2004)

Parametr	Wartość w modelu	Źródło
Wartość użyteczności związana z hemodializami	0,44	Chuasuwan 2020, Wyld 2012 (badanie źródłowe: Lee 2005)
	0,52	Chuasuwan 2020 (badanie źródłowe: Borowiak 2009)
	0,619*	Chuasuwan 2020 (badanie źródłowe: Yang 2015)
	0,597*	Wyld 2012 (badanie źródłowe: Manns 2002)
	0,621*	Wyld 2012 (badanie źródłowe: Manns 2003)
Wartość użyteczności związana z dializami otrzewnowymi	0,581	Chuasuwan 2020 (badanie źródłowe: Wasserfallen 2004)
	0,53	Chuasuwan 2020, Wyld 2012 (badanie źródłowe: Lee 2005)
	0,50	Chuasuwan 2020 (badanie źródłowe: Borowiak 2009)
	0,591	Chuasuwan 2020 (badanie źródłowe: Yang 2015)
	0,56	Wyld 2012 (badanie źródłowe: Manns 2003)

*dane z badań źródłowych, w których nie zastosowano zaokrąglenia do 2 miejsca po przecinku

Tab. 19 Wartości użyteczności użyte w modelu - dializa otrzewnowa i hemodializa.

Parametr	Wartość w modelu
Wartość użyteczności związana z hemodializami	0,530
Wartość użyteczności związana z dializami otrzewnowymi	0,443

2.6.3.2 Wartości użyteczności związane z transplantacjami

Transplantacje nerek są związane ze wzrostem wartości HRQoL. Znajduje to odzwierciedlenie w modelu poprzez wprowadzenie podwyższenia użyteczności w przypadku transplantacji. Wartości użyteczności przypadające na transplantacje zostały wyprowadzone z Cleemput 2004, Dukes 2013, Hiragi 2019, Neri 2012, Neri 2011 i Wyld 2012. W analizie podstawowej użyto wartości użyteczności dla dializy otrzewnowej i hemodializy pochodzących z raportu NICE dotyczącego paciromeru. Dokładne wartości znajdują się w Tab. 20 i Tab. 21.

Tab. 20. Wartości użyteczności związane z transplantacjami

Parametr	Wartość w modelu	Źródło
Wartość użyteczności związana z transplantacją nerki	0,73	Cleemput 2004
	0,86*	Dukes 2013
	0,89**	Hiragi 2019
	Populacja z USA: 0,821***	Neri 2012
	Populacja z UK: 0,532***	
	0,87	Neri 2011
	0,71	Wyld 2012 (badanie źródłowe: Lee 2005)

Parametr	Wartość w modelu	Źródło
	0,816 [†]	Wyld 2012 (badanie źródłowe: Manns 2003)
	0,77 [†]	Wyld 2012 (badanie źródłowe: Manns 2007)

^{*}wartość raportowana dla pacjentów bez cukrzycy;

^{**}wartość raportowana dla biorcy przeszczepu nerek;

^{***}wartość wyliczona jako średnia wartości użyteczności dla poszczególnych stadiów CKD ważona udziałem poszczególnych stadiów CKD wśród całkowitej populacji badania;

[†]wartości nie pojawiały się bezpośrednio w przeglądzie Wyld 2012; dane zidentyfikowano w ramach przeglądania prac uwzględnionych w przeglądzie Wyld 2012 dla dializ.

Tab. 21 Wartości użyteczności użyte w modelu - transplantacja nerki.

Parametr	Wartość w modelu
Wartość użyteczności związana z transplantacją nerki	0,712

2.6.4 Dekrement użyteczności

Dekrementy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych są uwzględniane oddzielnie i są stosowane w modelu tylko wtedy, gdy opcja użyteczności specyficznych dla leczenia została wyłączona.

Zmniejszenie użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z GC jest stosowane w każdym cyklu, w którym pacjent doświadcza takich zdarzeń. Zmniejszenia użyteczności dla infekcji i chorób oczu są stosowane tylko w cyklu, w którym wystąpiło zdarzenie, podczas gdy zmniejszenie użyteczności dla zdarzeń sercowo-naczyniowych, chorób nerek i chorób kości jest stosowane przez pozostałą część horyzontu czasowego. Ubytki użyteczności rozróżnia się między ostrą fazą zdarzenia a okresem obserwacji.

Przeprowadzono przeglądy literatury w celu określenia wartości dekrementów użyteczności związanymi z poszczególnymi stanami zdrowia. W przeglądach zidentyfikowano prace z dekrementami użyteczności związanymi ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi oraz infekcjami. Nie zidentyfikowano prac z dekrementami użyteczności związanymi z zaćmą, złamaniami osteoporotycznymi oraz przewlekłą chorobą nerek. Szczegółowa metodyka badań oraz opis znajdują się w Aneksie 1.

W przypadku braku zidentyfikowanych dekrementów użyteczności przyjęto wartości za autorami modelu.

Wykorzystane w modelu wartości dekrementów użyteczności podsumowano w Tab. 22.

Tab. 22 Zmniejszenie wartości użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z GC.

Zdarzenia związane z GC	Wartość użyteczności	
	Pierwszy rok	Kolejne lata
Infekcje	0,248	0,000
CV event	0,088	0,049
Choroba nerek	0,053	0,053
Choroba kości	0,001	0,000
Choroba oczu	0,054	0,000

GC -glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*); CV event -zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *cardio-vascular event*)

Dodatkowo zidentyfikowano pracę określającą dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc.

2.6.4.1 Dekrement użyteczności związany z chorobami nerek

Wartość dekrementu użyteczności dla choroby nerek pochodzi z badania przeprowadzonego przez Sullivana i wsp., którzy oszacowali wartości użyteczności EQ-5D dla chorób przewlekłych w Stanach Zjednoczonych na podstawie dużej populacji badawczej (38 678 pacjentów).

2.6.4.2 Dekrement użyteczności związany z chorobami kości

Podjęcie do szacowania spadku użyteczności dla chorób kości opiera się na analizie ERG złamań osteoporotycznych [TA464]. Średnią wartość użyteczności dla 5-letnich grup wiekowych wyprowadzono z mnożników użyteczności dla złamań biodra, kręgosłupa, barku i nadgarstka. Ważone mnożniki użyteczności w 1. i kolejnych latach po złamaniu zostały pomnożone przez wyjściową użyteczność dla każdej grupy wiekowej w celu oszacowania spadku użyteczności dla modelu.

2.6.4.3 Dekrement użyteczności związany z chorobami oczu

Spadek użyteczności związany z chorobami oczu pochodzi z przeglądu literatury dotyczącego badań chirurgii zaćmy przeprowadzonego przez Lansingha i wsp. Ostrość wzroku opisana w literaturze została powiązana z użytecznością za pomocą analizy regresji. Przyjęto, że różnica w poziomach użyteczności przed i po operacji jest równoważna z jednorazowym spadkiem użyteczności związanym z utratą wzroku spowodowaną zaćmą. Zakłada się, że średnio w połowie pierwszego roku pacjenci będą poddawani zabiegom chirurgicznym, po czym sprawność zostanie przywrócona do poziomu sprzed zaćmy. Zmniejszenie użyteczności o połowę rocznej utraty użyteczności jest zatem stosowane w pierwszym roku po postawieniu diagnozy. W przypadku bazowym stosuje się utratę użyteczności uzyskaną z badań brytyjskich (0,109), przy czym średni spadek z krajów rozwiniętych (0,159) i krajów rozwijających się (0,19) jest dostępny dla przyszłych adaptacji modelu efektywności kosztowej w poszczególnych krajach.

2.6.4.4 Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Zdarzenia sercowo-naczyniowe są związane z tymczasowym obniżeniem wartości HRQoL. Znajduje to odzwierciedlenie w modelu poprzez wprowadzenie spadku użyteczności w przypadku wystąpienia każdego zdarzenia. Dekreментy użyteczności przypadające na zdarzenia sercowo-naczyniowe zostały wyprowadzono z pracy Arrospide 2019, Shiroiwa 2021 i Wang 2014. Dokładne wartości znajdują się w Tab. 23.

W modelu ekonomicznym wykorzystano średni dekrement użyteczności.

Tab. 23. Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Parametr	Wartość w modelu	Źródło	Średnia
	-0,0527	Arrospide 2019	-0,0878

Parametr	Wartość w modelu	Źródło	Średnia
Dekrement użyteczności związany z zawałem mięśnia sercowego	-0,073	Shiroiwa 2021	
Dekrement użyteczności związany z udarem mózgu	-0,1716	Arrospide 2019	
	-0,265	Shiroiwa 2021	
Dekrement użyteczności związany z innymi chorobami serca	-0,0712	Arrospide 2019	
	-0,054	Shiroiwa 2021	
Dekrement użyteczności związany z nadciśnieniem	-0,005	Shiroiwa 2021	
	-0,00987	Wang 2014	

2.6.4.5 Dekrement użyteczności związany z infekcjami

Infekcje są związane z tymczasowym obniżeniem wartości HRQoL. Znajduje to odzwierciedlenie w modelu poprzez wprowadzenie spadku użyteczności w przypadku wystąpienia każdej infekcji. Dekreментy użyteczności przypadające na infekcje zostały wyprowadzona z pracy Riis 2016, Woodhall 2011 i Hollmann 2013. Dokładne wartości znajdują się w Tab. 24.

W modelu ekonomicznym wykorzystano średni dekrement użyteczności.

Tab. 24. Dekrement użyteczności związany z infekcjami.

Parametr	Wartość w modelu	Źródło	Średnia
Dekrement użyteczności związany z infekcją skóry	-0,182*	Riis 2016 (trądzik odwrócony)	-0,248
	-0,056	Woodhall 2011 (brodawki na narządach płciowych)	
Dekrement użyteczności związany infekcjami dróg oddechowych	-0,505	Hollmann 2013 (grypa)	

*dekrement wyliczony ze średnich wartości użyteczności znajdujących się w publikacji

2.6.4.6 Dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc

Zapalenie płuc jest związane z tymczasowym obniżeniem wartości HRQoL. Znajduje to odzwierciedlenie w modelu poprzez wprowadzenie spadku użyteczności w przypadku wystąpienia zapalenia płuc. Dekrement użyteczności przypadający na zapalenie płuc został wyprowadzony z pracy Mangen 2017. Dokładne wartości znajdują się w Tab. 24.

Tab. 25. Dekrement użyteczności związany z infekcjami.

Parametr	Wartość w modelu	Źródło
Dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc	-0,58	Mangen 2017

2.7 Struktura zużycia zasobów i koszty

Poniżej przedstawiono rodzaje uwzględnionych kosztów oraz sposób ich szacowania. W modelu konieczne było określenie zużytych zasobów oraz kosztów związanych z:

- nabyciem i podaniem leków;
- zużyciem zasobów;
- schyłkową niewydolnością nerek;
- przewlekłą chorobą nerek;
- zdarzeniami niepożądanymi związanymi z glikokortykosteroidami.

Obecna analiza została opracowana w celu uwzględnienia kosztów, które ściśle odzwierciedlałyby rzeczywiste koszty leczenia w Polsce. Zastosowano średnią ważoną opartą na danych dotyczących sprzedaży.

2.7.1 Koszty leków

Koszt jednostkowy awakopanu ustalono w przypadku wariantu bez RSS na ██████████ za tabletkę 10 mg [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Jednak wartość ta może być modyfikowana przez użytkownika w celu przetestowania wpływu różnych punktów cenowych na wyniki modelu. Koszty jednostkowe leków do leczenia porównawczego uzyskano z Obwieszczenia MZ. Koszty administracji i monitorowania uzyskano z najnowszych opublikowanych danych NFZ.

Tab. 26 Koszty leków.

Koszt nabycia leku		
Perspektywa NFZ		
Interwencja/Komparator	Cena za mg [PLN]	Źródło
Awakopan	██████████	Obwieszczenie MZ; Dane DGL za okres styczeń-lipiec 2024; Dane przekazane przez Wnioskodawcę
Rytuksymab	5,39	
Cyklofosfamid	0,04	
Azatiopryna/Metotreksat	0,01	
Prednizon/Prednizolon	0,10	
Perspektywa wspólna		
Interwencja/Komparator	Cena za mg [PLN]	Źródło
Awakopan	██████████	Obwieszczenie MZ; Dane DGL za okres styczeń-lipiec 2024; Dane przekazane przez Wnioskodawcę
Rytuksymab	5,39	
Cyklofosfamid	0,04	
Azatiopryna/Metotreksat	0,01	
Prednizon/Prednizolon	0,13	
Koszt podawania leków		
Usługa	Cena jednostkowa [PLN]	Źródło
5.08.07.0000004 - przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	184,95	Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 02 sierpnia 2024 r.; współczynnik korygujący

MZ - Minister Zdrowia; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

Rytuksymab jest lekiem dożylnym podawanym w fazie indukcji w dawce 375 mg/m² powierzchni ciała. Założono, że w modelu pacjenci otrzymują CYC doustnie. Zalecana dawka CYC to 15 mg/kg. W modelu średnia masa ciała wynosi 77,07 kg, a średnia BSA 1,92 m², w oparciu o CSR ADVOCATE.

W kategorii prednizon/prednizolon uwzględniono wszystkie preparaty zawierające substancję czynną *prednisonum* lub *prednisolonum* refundowane obecnie we wnioskowanym wskazaniu.

Aby uzyskać średni koszt terapii azatiopryną/metotreksatem koszty mg poszczególnych substancji (brano pod uwagę jedynie preparaty podawane doustnie) zostały zważone przy pomocy odsetka pacjentów stosujących obecnie daną technologię w Polsce, który został oszacowany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie reumatologii w Raporcie oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr 26/2023 [TLI].

Koszt leku na cykl został obliczony na podstawie dawkowania w protokole badania ADVOCATE. Koszt terapii indukcyjnej dla sześciu cykli indukcyjnych dla wszystkich ramion leczenia przedstawiono w Tab. 27.

Tab. 27 Koszt jednego cyklu terapii indukcyjnej.

Cykl	AVA+CYC	AVA+RTX	AVA+CYC/RTX	CYC+GC	RTX+GC	CYC/RTX+GC
Perspektywa NFZ, bez RSS						
1				195,91 PLN	18 114,86 PLN	9 155,39 PLN
2				146,22 PLN	63,89 PLN	105,06 PLN
3				76,66 PLN	35,50 PLN	56,08 PLN
4				73,10 PLN	31,94 PLN	52,52 PLN
5				37,73 PLN	37,73 PLN	37,73 PLN
6				37,73 PLN	37,73 PLN	37,73 PLN
Perspektywa NFZ, z RSS						
1				195,91 PLN	18 114,86 PLN	9 155,39 PLN
2				146,22 PLN	63,89 PLN	105,06 PLN
3				76,66 PLN	35,50 PLN	56,08 PLN
4				73,10 PLN	31,94 PLN	52,52 PLN
5				37,73 PLN	37,73 PLN	37,73 PLN
6				37,73 PLN	37,73 PLN	37,73 PLN
Perspektywa wspólna, bez RSS						
1				232,32 PLN	18 150,61 PLN	9 191,46 PLN
2				166,98 PLN	84,00 PLN	125,49 PLN
3				88,16 PLN	46,67 PLN	67,41 PLN
4				82,50 PLN	41,01 PLN	61,76 PLN
5				46,26 PLN	46,26 PLN	46,26 PLN
6				46,26 PLN	46,26 PLN	46,26 PLN
Perspektywa wspólna, z RSS						
1				232,32 PLN	18 150,61 PLN	9 191,46 PLN
2				166,98 PLN	84,00 PLN	125,49 PLN
3				88,16 PLN	46,67 PLN	67,41 PLN
4				82,50 PLN	41,01 PLN	61,76 PLN
5				46,26 PLN	46,26 PLN	46,26 PLN
6				46,26 PLN	46,26 PLN	46,26 PLN

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

Jak opisano w rozdziale 2.3.2, model obejmuje opcje terapii podtrzymującej przez 6 do 48 miesięcy po zakończeniu indukcji. W przypadku podstawowym pacjenci indukowani

CYC+GC lub RTX+GC otrzymują leczenie podtrzymujące AZA/MTX, a do modelu dodano opcje dodania leczenia podtrzymującego awakopaniem i rytuksymabem. W „Remisja 1” można śledzić pacjentów i stosować koszt utrzymania na cykl. W „Remisja 2” i „Remisja 3” używamy stanów tunelowych do odpowiedniego śledzenia pacjentów. Jednak dodawanie kosztów do dużej liczby stanów tunelowych odpowiadających całemu wybranemu okresowi terapii indukcyjnej byłoby uciążliwe, dlatego w stanach tunelowych 2.6 i 3.6 stosuje się jednorazowy koszt, sumę całkowitej wybranej liczby cykli leczenia podtrzymującego. Jest mało prawdopodobne, aby założenie to wpłynęło na wyniki, ponieważ we wszystkich ramionach leczenia zastosowano to samo podejście. Dodatkowo prawdopodobnie wydatek ten będzie stały, ze względu iż koszty są nieco przeszacowane, ponieważ pewien odsetek pacjentów zmarłby w stanie remisji i nie poniósłby pełnych kosztów 26-cyklowego okresu leczenia podtrzymującego.

Pacjenci z indukcją AVA+RTX lub CYC otrzymują terapię podtrzymującą AVA+AZA/MTX przez pierwsze siedem cykli i tylko AZA/MTX przez pozostałą część okresu leczenia podtrzymującego, zgodnie z protokołem badania ADVOCATE. W ramionach awakopanu pacjenci otrzymują terapię indukcyjną awakopaniem tylko podczas pierwszej indukcji, ponieważ obecnie nie ma dowodów na poparcie ponownej indukcji awakopaniem. Dlatego pacjenci ponownie indukowani CYC+GC lub RTX+GC otrzymują terapię podtrzymującą AZA/MTX przez 26 cykli w „Remisja 2” i „Remisja 3”, która jest naliczana jako jednorazowy koszt, jak opisano w akapicie powyżej.

Pacjenci w stanie nawrotu po niepowodzeniu terapii indukcyjnej, tzw. pacjenci oporni, otrzymują AZA/MTX przez pozostałą część horyzontu czasowego.

Koszty terapii podtrzymującej i leczenia choroby odpornej przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28 Koszty terapii podtrzymującej i leczenia choroby odpornej na leczenia.

	Ramiona AVA	Ramiona komparatorów
Perspektywa NFZ, bez RSS		
Remisja 1		
Cykle od 7 do 13		23,53 PLN
Po cyklu 13 (w zależności od wybranej długości terapii podtrzymującej)		0,00 PLN
Remisja 2 i 3 - koszty jednorazowe		
Stany tunelowe 2.6 i 3.6		164,74 PLN
Choroba oporna na leczenie		
Koszt na cykl		23,53 PLN
Perspektywa NFZ, z RSS		
Remisja 1		
Cykle od 7 do 13		23,53 PLN
Po cyklu 13 (w zależności od wybranej długości terapii podtrzymującej)		0,00 PLN
Remisja 2 i 3 - koszty jednorazowe		
Stany tunelowe 2.6 i 3.6		164,74 PLN
Choroba oporna na leczenie		
Koszt na cykl		23,53 PLN
Perspektywa wspólna, bez RSS		
Remisja 1		

	Ramiona AVA	Ramiona komparatorów
Cykle od 7 do 13		27,59 PLN
Po cyklu 13 (w zależności od wybranej długości terapii podtrzymującej)		0,00 PLN
Remisja 2 i 3 - koszty jednorazowe		
Stany tunelowe 2.6 i 3.6		193,14 PLN
Choroba oporna na leczenie		
Koszt na cykl		27,59 PLN
Perspektywa wspólna, z RSS		
Remisja 1		
Cykle od 7 do 13		27,59 PLN
Po cyklu 13 (w zależności od wybranej długości terapii podtrzymującej)		0,00 PLN
Remisja 2 i 3 - koszty jednorazowe		
Stany tunelowe 2.6 i 3.6		193,14 PLN
Choroba oporna na leczenie		
Koszt na cykl		27,59 PLN

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)

2.7.2 Koszty stanów zdrowia

2.7.2.1 Przyjęcie pacjentów do szpitala

W modelu bazowym przyjęto, że koszt leczenia zdarzeń niepożądanych został uwzględniony w danych dotyczących hospitalizacji pochodzących z badania ADVOCATE. Średnią liczbę przyjęć do szpitala i długość pobytu uzyskano z grup awakopanu i GC SoC badania ADVOCATE. Dane te połączono z kosztami jednostkowymi przyjęcia do szpitala pochodzącymi z danych NFZ w celu oszacowania całkowitego kosztu leczenia szpitalnego pacjentów indukowanych awakopaniem i GC SoC (Tab. 29 i Tab. 30). Ze względu na sposób liczenia średnich kosztów hospitalizacji przyjęto założenie, że koszty dodatkowego dnia hospitalizacji zostały wyzerowane.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt (współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych).

Tab. 29 Częstotliwość i długość hospitalizacji w badaniu ADVOCATE.

Parametr	Awakopan	GC SoC
Średnia liczba hospitalizacji	0,47	0,68
Średnia długość pobytu w szpitalu	13,80	19,60
Średni koszt hospitalizacji w ciągu pierwszych 52 tygodni	4 588,20 PLN	6 608,99 PLN
Średni koszt cyklu hospitalizacji	352,94 PLN	508,38 PLN

GC - glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*)

Tab. 30 Koszty jednostkowe przyjęcia do szpitala.

Kod grupy JGP	Definicja grupy JGP	Średni LOS	Średni koszt [PLN]	Średni koszt za dodatkowy dzień [PLN]
S05	Zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	14	18 146,08 PLN	0,00 PLN
S06	Zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	4	5 497,92 PLN	0,00 PLN
S07	Zaburzenia krzepnięcia, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	0	767,28 PLN	0,00 PLN
Średnia ważona		7,34	9 764,64 PLN	0,00 PLN

LOS - długość pobytu (ang. *length of stay*); JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów

2.7.2.2 Wizyty monitorujące i kontrolne

Leczenie AAV wymaga regularnego monitorowania w celu oceny stanu choroby i identyfikacji zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Jako koszty monitorowania i wizyt kontrolnych przyjęto koszt świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)” (kod: 5.08.08.0000083) pochodzący z Zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 02 sierpnia 2024 r. (załącznik Nr 1l). Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,71 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia "Program lekowy - Leczenie chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)" w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.

Koszt dla wszystkich stanów zdrowia został zrównany, gdyż w świadczeniu „Diagnostyka w programie leczenia chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)” nie definiuje się różnic w tej kwestii.

Koszt na cykl przedstawiono w Tab. 31.

Tab. 31 Koszty monitorowania i wizyt kontrolnych na cykl.

Stany zdrowotne	Koszty monitorowania na cykl
Indukcja	137,67 PLN
Remisja	137,67 PLN
Choroba oporna na leczenie	137,67 PLN
ESRD	137,67 PLN

ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*)

2.7.2.3 Koszt ESRD

Aby dokładnie przedstawić koszt leczenia pacjentów z ESRD, rozkład leczenia w tym stanie zdrowia wyprowadzono z oceny NICE dla patiromeru w leczeniu hiperkaliemii [NICE

Patiromer]. Odsetki pacjentów, którym zaoferowano dializę otrzewnową, hemodializę i przeszczep nerki, wyniosły odpowiednio 20,5%, 69,8% i 9,7%.

Koszt dializy został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „hemodializa - świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym” pochodzących z załącznika nr 1 do zarządzenia Nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia oraz liczby hemodializ wykonywanych w tygodniu - zgodnie z praktyką lekarską założono, że są to 3 zabiegi/tydz. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,45 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia "hemodializoterapia" w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2024 r.

Koszt przeszczepu nerki został obliczony przy użyciu danych DGL dotyczących świadczenia „L94 PRZESZCZEPIENIE NERKI > 17 R. Ż. **”, którego koszt został zaczerpnięty z załącznika Nr 1a do zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2024 r. oraz danych dotyczących świadczenia „Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki” pochodzących z załącznika Nr 5b do zarządzenia Nr 64/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 02 lipca 2024 r., zaleceń Polskiego Towarzystwa Transplantacji, Obwieszczenia MZ oraz The Renal Association 2017.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,57 zł/pkt (współczynnik dla przeszczepów) oraz 1,84 zł/pkt (współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych).

Koszt leczenia schyłkowej niewydolności nerek przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32 Koszty leczenia ESRD.

Procedura	Koszt roczny [PLN]	Koszt na cykl [PLN]	Źródło
Perspektywa NFZ			
Dializa	85 593,38	6 561,57	Załącznik nr 1 zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; współczynnik korygujący
Przeszczep nerki, pierwszy rok	84 296,44	6 462,15	Załącznik Nr 1a do Zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Załącznik Nr 5b do Zarządzenia Nr 64/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; The Renal Association 2017; współczynnik korygujący
Przeszczep nerki, kolejne lata	20 278,87	1 554,57	Obwieszczenie MZ; Załącznik Nr 5b do Zarządzenia Nr 64/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; The Renal Association 2017; zalecenia PTT; Obwieszczenie MZ; współczynnik korygujący

Procedura	Koszt roczny [PLN]	Koszt na cykl [PLN]	Źródło
Perspektywa wspólna			
Dializa	85 593,38	6 561,57	Załącznik nr 1 zarządzenie Nr 68/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; współczynnik korygujący
Przeszczep nerki, pierwszy rok	84 296,44	6 462,15	Załącznik Nr 1a do Zarządzenia Nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; Załącznik Nr 5b do Zarządzenia Nr 64/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; The Renal Association 2017; współczynnik korygujący
Przeszczep nerki, kolejne lata	21 458,49	1 645,00	Obwieszczenie MZ; Załącznik Nr 5b do Zarządzenia Nr 64/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; The Renal Association 2017; zalecenia PTT; Obwieszczenie MZ; współczynnik korygujący

ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*); PTT - Polskie Towarzystwo Transplantacji

2.7.2.4 Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z GC

Model obejmuje dwie opcje uchwycenia kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z GC - badania ADVOCATE i CPRD. Szacunek kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z GC dla opcji danych z badania ADVOCATE przedstawiono w Tab. 12. Jeśli jako źródło danych wybrano CPRD, koszt związany z infekcjami związanymi z GC jest obliczany jako średnia ważona na podstawie liczby zdarzeń dla różnych rodzajów infekcji pochodzących z badania CPRD i powiązanych kosztów pochodzących z danych NFZ. Zakłada się, że wszystkie koszty związane z infekcjami zostały poniesione w cyklu, w którym wystąpiło zdarzenie, nie ma powiązanych kosztów następczych w kolejnych cyklach.

Roczny koszt zdarzenia sercowo-naczyniowego oszacowano jako średnią ważoną na podstawie odsetka pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, chorobą niedokrwienną serca i udarem mózgu w analizie CPRD. Szczegółowe obliczenia przedstawiono w Tab. 33.

Tab. 33 Koszt zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Zdarzenie	Koszt jednostkowy [PLN]	Odsetek pacjentów z CV AE w badaniu CPRD*	Roczny koszt zdarzenia CV [PLN]
Choroba wieńcowa	17 418,27	■	13 223,47
Udar mózgu	14 239,02	■	
Nadciśnienie	5 430,35	■	

* Pacjenci mogą mieć więcej niż jedno zdarzenie, zatem całkowity odsetek nie sumuje się do 100%

CV - zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *cardio-vascular event*); AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*)

Zakłada się, że koszt AE nerek jest równoważny rocznemu kosztowi CKD w stadium 1-3b (umiarkowana przewlekła choroba nerek) wyliczonego z danych pochodzących z publikacji Jommi 2018 i Hill 2016. Wartość z obliczona na podstawie publikacji została przewalutowana na PLN zgodnie z średnim kursem EUR w lutym 2024 r. wg Narodowego Banku Polskiego. Przyjmuje się, że ten roczny koszt dotyczy pierwszego i kolejnych lat po wystąpieniu AE nerek.

Koszt chorób kości pochodzi z danych NFZ dotyczących grup JGP związanych z osteoporozą. Koszt złamań osteoporotycznych oblicza się jako średnią ważoną na podstawie odsetka złamań biodra, kręgosłupa, barku i nadgarstka zgłaszanych w literaturze [Kanis 2001]. Rozkłady złamań według lokalizacji dla 5-letnich grup wiekowych od 50 do 89 lat pomnożono

przez koszt leczenia każdego złamania w pierwszym i kolejnych latach oszacowany na podstawie danych NFZ dotyczących poszczególnych grup JGP. Uzyskane roczne koszty dla każdej kategorii wiekowej przedstawiono w Tab. 34. Koszt jednego cyklu szacuje się, mnożąc koszty z Tab. 34 przez skorygowane względem wieku ryzyko złamań osteoporotycznych oszacowane za pomocą kalkulatora ryzyka QFracture (<https://qfracture.org/index.php>).

Tab. 34 Roczny koszt złamań osteoporotycznych według grup wiekowych.

Grupa wiekowa	Pierwszy rok	Kolejne lata
50-54	4,35 PLN	4,35 PLN
55-59	5,62 PLN	5,62 PLN
60-64	9,13 PLN	9,13 PLN
65-69	10,96 PLN	10,96 PLN
70-74	19,05 PLN	19,05 PLN
75-79	30,70 PLN	30,70 PLN
80-84	42,60 PLN	42,60 PLN
≥85	64,09 PLN	64,09 PLN

Dla celów kalkulacji kosztów chorób oczu zakłada się, że leczenie obejmuje operację zaćmy w pierwszym roku po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego. Nie przewiduje się dodatkowych kosztów leczenia w kolejnych latach. Koszty oszacowano przy użyciu średniej ważonej liczbą pacjentów z trzech grup JGP - „B11 KOMPLEKSOWE ZABIEGI W ZAĆMIE I JASKRZE **”, „B18G USUNIĘCIE ZAĆMY - KATEGORIA I **” i „B19G USUNIĘCIE ZAĆMY - KATEGORIA II **”.

Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 czerwca 2024 r. w sprawie rekomendacji nr 48/2024 z dnia 24 maja 2024 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt (współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych).

Tab. 35 Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z GC.

Zdarzenia związane z GC	Koszt na cykl		Okres obserwacji (w tygodniach)	Źródło
	Pierwszy rok	Kolejne lata		
Infekcje	275,99 PLN	0,00 PLN	0	Załącznik 1a do Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; współczynnik korygujący
CV event	1 013,71 PLN	1 013,71 PLN	Dożywotni	Załącznik 1a do Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; współczynnik korygujący
Choroba nerek	577,05 PLN	577,05 PLN	Dożywotni	Jommi 2018, Hill 206; średni kurs NBP za luty 2024 r.; współczynnik korygujący
Choroba kości	1,79 PLN	1,79 PLN	Dożywotni	Załącznik 1a do Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; współczynnik korygujący
Choroba oczu	151,07 PLN	0,00 PLN	0	Załącznik 1a do Zarządzenia nr 68/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia; współczynnik korygujący

GC -glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoids*); CV event -zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *cardio-vascular event*); NBP - Narodowy Bank Polski

2.8 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.9 Zakres analizy wrażliwości

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

2.9.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników modelu na zmienność parametrów wejściowych, przeprowadzono serie jednokierunkowych analiz wrażliwości, w których kluczowe parametry modelu zmieniały się pojedynczo wokół ich wartości bazowych. Każdy parametr został zmieniony, aby ocenić wpływ na przyrostowe LY, QALY i koszty. Wartości użyte w jednokierunkowych analizach wrażliwości przedstawiono w Tab. 36.

Tab. 36 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartości w analizie wrażliwości
Scenariusz A	Horyzont czasowy - 5 lat	Dożywni	5 lat
Scenariusz B	Horyzont czasowy - 10 lat	Dożywni	10 lat
Scenariusz C	Horyzont czasowy - 20 lat	Dożywni	20 lat
Scenariusz D	Dyskontowanie efektów i kosztów - 0,00%	Koszty: 5,00% Efekty: 3,50%	Koszty: 0,00% Efekty: 0,00%
Scenariusz E	Dyskontowanie efektów i kosztów - 5,00%	Koszty: 5,00% Efekty: 3,50%	Koszty: 5,00% Efekty: 5,00%
Scenariusz F	Jedna indukcja	3	1
Scenariusz G	Dwie indukcje	3	2
Scenariusz H	Jedna reindukcja awakopaniem	0	1
Scenariusz I	Dwie reindukcje awakopaniem	0	2
Scenariusz J	Stosowanie GC razem z awakopaniem	Nie	Tak
Scenariusz K	Uwzględnienie danych dotyczących hospitalizacji pochodzących z badania ADVOCATE	Nie	Tak
Scenariusz L	Uwzględnienie użyteczności specyficznych dla leczenia	Nie	Tak
Scenariusz M	Spadek wartości eGFR związany z nawrotem choroby	18 ml/min	10 ml/min
Scenariusz N	Koszty działań niepożądanych na podstawie CPRD	Nie	Tak
Scenariusz O	Koszty i dekrement użyteczności dla CKD	Tak	Nie

2.9.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty

zdrowotne, itd.). Przeprowadzono 1000 symulacji (liczbę powtórzeń można modyfikować w komórce D16 w arkuszu PSA). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. O ile było to możliwe obliczono przedziały ufności dla ICER (o ile rozkład w znaczącej części znajdował się w 1. ćwiartce wykresu). Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego, że analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości proggu opłacalności (proggu, do którego porównywane są wartości ICER).

W Tab. 37 i Tab. 38 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu.

Tab. 37 Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów - perspektywa NFZ.

Parametr	Wartość podstawowa	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Proporcja awakopanu stosowanego w połączeniu z rytuksymabem	50,0%	45,0%	55,0%	ADVOCATE (Arbitralny +/- 10%)	Beta
Koszty podania leku IV - Pierwsza wizyta [PLN]	184,95	166,46	203,45	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszty podania leku IV - Kolejna wizyta [PLN]	184,95	166,46	203,45	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt monitoringu i rutynowej opieki [PLN]	1795,89	1616,30	1975,48	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt dializ [PLN]	85 593,38	77 034,05	94 152,72	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt przeszczepu nerki, pierwszy rok [PLN]	84 296,44	75 866,80	92 726,08	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt przeszczepu nerki, kolejne lata [PLN]	20 278,87	18 250,98	22 306,76	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE	0,701	0,625	0,770	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE	0,723	0,648	0,789	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE	0,701	0,625	0,770	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE	0,549	0,469	0,626	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE	0,657	0,579	0,728	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE	0,549	0,469	0,626	ADVOCATE CSR	Beta

Parametr	Wartość podstawowa	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,780	0,640	0,885	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,863	0,737	0,943	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,780	0,640	0,885	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,480	0,337	0,626	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,765	0,625	0,872	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,480	0,337	0,626	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,667	0,572	0,752	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,661	0,567	0,747	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,667	0,572	0,752	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,579	0,483	0,671	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,609	0,513	0,698	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,579	0,483	0,671	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - MPA	0,676	0,557	0,780	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPA	0,733	0,619	0,829	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - MPA	0,676	0,557	0,780	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - MPA	0,514	0,394	0,631	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPA	0,707	0,590	0,806	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - MPA	0,514	0,394	0,631	ADVOCATE CSR	Beta

Parametr	Wartość podstawowa	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - GPA	0,722	0,618	0,811	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - GPA	0,714	0,610	0,804	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - GPA	0,722	0,618	0,811	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - GPA	0,578	0,469	0,681	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - GPA	0,615	0,508	0,716	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - GPA	0,578	0,469	0,681	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - MPO pozytywny	0,691	0,588	0,783	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPO pozytywny	0,734	0,633	0,820	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - MPO pozytywny	0,691	0,588	0,783	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - MPO pozytywny	0,532	0,426	0,636	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPO pozytywny	0,702	0,599	0,792	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - MPO pozytywny	0,532	0,426	0,636	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,714	0,594	0,816	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,708	0,589	0,810	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,714	0,594	0,816	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,571	0,447	0,689	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,597	0,475	0,711	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,571	0,447	0,689	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,757	0,665	0,835	ADVOCATE CSR	Beta

Parametr	Wartość podstawowa	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,776	0,685	0,851	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,757	0,665	0,835	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,561	0,461	0,657	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,710	0,615	0,794	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,561	0,461	0,657	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,596	0,458	0,724	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,627	0,491	0,750	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,596	0,458	0,724	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,526	0,390	0,660	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,559	0,424	0,688	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,526	0,390	0,660	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji CYC - Brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji AVA - Brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji RTX - Brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji CYC - Niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji AVA - Niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji RTX - Niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - CYC CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - RTX CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - CYC CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - RTX CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny

Parametr	Wartość podstawowa	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - CYC CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - RTX CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - CYC CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - RTX CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik ESRD po 6 miesiącach - Literatura	0,06	0,06	0,07	Robson 2015 (Arbitralny +/- 10%)	Log-normalny
Wskaźnik ESRD po 7,1 lat - Literatura	0,14	0,13	0,15	Robson 2015 (Arbitralny +/- 10%)	Log-normalny
Wskaźnik ESRD wysoka dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik ESRD niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik ESRD brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik infekcji – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik infekcji – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik infekcji – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik zdarzeń CV – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik zdarzeń CV – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik zdarzeń CV – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby kości – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby kości – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby kości – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby oczu – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby oczu – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby oczu – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Współczynnik zgonów na osobo-rok - 1. rok - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Współczynnik zgonów na osobo-rok - lata 1+ - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Względne ryzyko zgonu w 1. roku populacji AAV – literatura	6,31	3,62	10,98	Wallace 2016.	Normalny
Względne ryzyko zgonu w latach 1+ populacji AAV – literatura	2,51	1,88	3,36	Wallace 2016.	Normalny

Parametr	Wartość podstawowa	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Względne ryzyko zgonu populacji ESRD – literatura	6,60	5,94	7,26	Choi 2014	Normalny
Odsetek zgonów w pierwszym roku przypisywanych zakażeniom związanym z GC	0,50	0,37	0,63	Little 2009	Beta
Odsetek infekcji unikniętych dzięki awakopanowi	0,73	0,66	0,80	Arbitralny +/- 10%	Beta
Dekrement użyteczności - infekcja - ostre	0,25	0,22	0,27	Arbitralny +/- 10%	Normalny
Dekrement użyteczności - zdarzenia CV - ostre	0,09	0,09	0,09	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - zdarzenia CV - follow-up	0,05	0,05	0,05	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - choroba nerek - ostre	0,05	0,05	0,05	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - choroba nerek - follow-up	0,05	0,05	0,05	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - choroba oczu - ostre	0,05	0,05	0,06	Arbitralny +/- 10%	Normalny
Koszt - zdarzenia CV - ostre	1 013,71	912,34	1 115,08	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - zdarzenia CV - follow-up	1 013,71	912,34	1 115,08	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - infekcje - ostre	275,99	248,39	303,59	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba nerek - ostre	577,05	519,34	634,75	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba nerek - follow-up	577,05	519,34	634,75	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba kości - ostre	1,79	1,61	1,97	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba kości - follow-up	1,79	1,61	1,97	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba oczu - ostre	151,07	135,96	166,18	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 5L - Oba ramiona	0,780	0,751	0,809	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 5L - AVA+SoC	0,780	0,741	0,820	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 5L - GC+SoC	0,779	0,736	0,822	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 3L - Oba ramiona	0,702	0,670	0,734	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 3L - AVA+SoC	0,708	0,664	0,751	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 3L - GC+SoC	0,697	0,649	0,744	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 5L - Oba ramiona	0,842	0,827	0,856	ADVOCATE	Beta

Parametr	Wartość podstawowa	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 5L - AVA+SoC	0,849	0,828	0,869	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 5L - GC+SoC	0,834	0,814	0,854	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 3L - Oba ramiona	0,778	0,761	0,795	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 3L - AVA+SoC	0,790	0,767	0,812	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 3L - GC+SoC	0,766	0,741	0,790	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 5L - Oba ramiona	0,760	0,673	0,846	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 5L - AVA+SoC	0,806	0,707	0,905	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 5L - GC+SoC	0,740	0,624	0,856	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 3L - Oba ramiona	0,696	0,611	0,780	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 3L - AVA+SoC	0,738	0,629	0,847	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 3L - GC+SoC	0,678	0,566	0,790	ADVOCATE	Beta

Tab. 38 Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów - perspektywa wspólna.

Parametr	Przypadek podstawowy	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Proporcja awakopanu stosowanego w połączeniu z rytuksymabem	50,0%	45,0%	55,0%	ADVOCATE (Arbitralny +/- 10%)	Beta
Koszty podania leku IV - Pierwsza wizyta [PLN]	184,95	166,46	203,45	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszty podania leku IV - Kolejna wizyta [PLN]	184,95	166,46	203,45	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt monitoringu i rutynowej opieki [PLN]	1 795,89	1 616,30	1 975,48	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt dializ [PLN]	85 593,38	77 034,05	94 152,72	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt przeszczepu nerki, pierwszy rok [PLN]	84 296,44	75 866,80	92 726,08	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt przeszczepu nerki, kolejne lata [PLN]	21 458,49	19 312,64	23 604,34	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE	0,701	0,625	0,770	ADVOCATE CSR	Beta

Parametr	Przypadek podstawowy	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE	0,723	0,648	0,789	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE	0,701	0,625	0,770	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE	0,549	0,469	0,626	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE	0,657	0,579	0,728	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE	0,549	0,469	0,626	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,780	0,640	0,885	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,863	0,737	0,943	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,780	0,640	0,885	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,480	0,337	0,626	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,765	0,625	0,872	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - Nawrotowa postać AAV	0,480	0,337	0,626	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,667	0,572	0,752	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,661	0,567	0,747	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,667	0,572	0,752	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,579	0,483	0,671	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,609	0,513	0,698	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - Nowo zdiagnozowany AAV	0,579	0,483	0,671	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - MPA	0,676	0,557	0,780	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPA	0,733	0,619	0,829	ADVOCATE CSR	Beta

Parametr	Przypadek podstawowy	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - MPA	0,676	0,557	0,780	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - MPA	0,514	0,394	0,631	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPA	0,707	0,590	0,806	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - MPA	0,514	0,394	0,631	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - GPA	0,722	0,618	0,811	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - GPA	0,714	0,610	0,804	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - GPA	0,722	0,618	0,811	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - GPA	0,578	0,469	0,681	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - GPA	0,615	0,508	0,716	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - GPA	0,578	0,469	0,681	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - MPO pozytywny	0,691	0,588	0,783	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPO pozytywny	0,734	0,633	0,820	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - MPO pozytywny	0,691	0,588	0,783	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - MPO pozytywny	0,532	0,426	0,636	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - MPO pozytywny	0,702	0,599	0,792	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - MPO pozytywny	0,532	0,426	0,636	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,714	0,594	0,816	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,708	0,589	0,810	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,714	0,594	0,816	ADVOCATE CSR	Beta

Parametr	Przypadek podstawowy	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,571	0,447	0,689	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,597	0,475	0,711	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - PR3 pozytywny	0,571	0,447	0,689	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,757	0,665	0,835	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,776	0,685	0,851	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,757	0,665	0,835	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,561	0,461	0,657	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,710	0,615	0,794	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa RTX	0,561	0,461	0,657	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,596	0,458	0,724	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,627	0,491	0,750	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 26 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,596	0,458	0,724	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach CYC ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,526	0,390	0,660	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach awakopan ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,559	0,424	0,688	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji po 52 tygodniach RTX ADVOCATE - terapia podstawowa CYC	0,526	0,390	0,660	ADVOCATE CSR	Beta
Wskaźnik remisji CYC - Brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji AVA - Brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji RTX - Brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji CYC - Niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik remisji AVA - Niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny

Parametr	Przypadek podstawowy	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wskaźnik remisji RTX - Niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - CYC CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - RTX CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - CYC CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - RTX CPRD - Brak GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - CYC CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 1 i 2 - RTX CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - CYC CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik nawrotów - rok 2+ - RTX CPRD - Niska dawka GC	■	■	■	CPRD, 95% CI	Log-normalny
Wskaźnik ESRD po 6 miesiącach - Literatura	0,06	0,06	0,07	Robson 2015 (Arbitralny +/- 10%)	Log-normalny
Wskaźnik ESRD po 7,1 lat - Literatura	0,14	0,13	0,15	Robson 2015 (Arbitralny +/- 10%)	Log-normalny
Wskaźnik ESRD wysoka dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik ESRD niska dawka GC - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik ESRD brak GC - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik infekcji – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik infekcji – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik infekcji – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik zdarzeń CV – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik zdarzeń CV – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik zdarzeń CV – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby kości – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby kości – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby kości – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby oczu – wysoka dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby oczu – niska dawka GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Wskaźnik choroby oczu – brak GC – CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Współczynnik zgonów na osobo-rok - 1, rok - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny

Parametr	Przypadek podstawowy	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Współczynnik zgonów na osobo-rok - lata 1+ - CPRD	■	■	■	CPRD	Log-normalny
Względne ryzyko zgonu w 1. roku populacji AAV – literatura	6,31	3,62	10,98	Wallace 2016.	Normalny
Względne ryzyko zgonu w latach 1+ populacji AAV – literatura	2,51	1,88	3,36	Wallace 2016.	Normalny
Względne ryzyko zgonu populacji ESRD – literatura	6,60	5,94	7,26	Choi 2014	Normalny
Odsetek zgonów w pierwszym roku przypisywanych zakażeniom związanym z GC	0,50	0,37	0,63	Little 2009	Beta
Odsetek infekcji unikniętych dzięki awakopanowi	0,73	0,66	0,80	Arbitralny +/- 10%	Beta
Dekrement użyteczności - infekcja - ostre	0,25	0,22	0,27	Arbitralny +/- 10%	Normalny
Dekrement użyteczności - zdarzenia CV - ostre	0,09	0,09	0,09	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - zdarzenia CV - follow-up	0,05	0,05	0,05	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - choroba nerek - ostre	0,05	0,05	0,05	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - choroba nerek - follow-up	0,05	0,05	0,05	Sullivan 2006	Normalny
Dekrement użyteczności - choroba oczu - ostre	0,05	0,05	0,06	Arbitralny +/- 10%	Normalny
Koszt - zdarzenia CV - ostre	1 013,71	912,34	1 115,08	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - zdarzenia CV - follow-up	1 013,71	912,34	1 115,08	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - infekcje - ostre	275,99	248,39	303,59	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba nerek - ostre	577,05	519,34	634,75	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba nerek - follow-up	577,05	519,34	634,75	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba kości - ostre	1,79	1,61	1,97	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba kości - follow-up	1,79	1,61	1,97	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Koszt - choroba oczu - ostre	151,07	135,96	166,18	Dane NFZ (Arbitralny +/- 10%)	Gamma
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 5L - Oba ramiona	0,780	0,751	0,809	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 5L - AVA+SoC	0,780	0,741	0,820	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 5L - GC+SoC	0,779	0,736	0,822	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 3L - Oba ramiona	0,702	0,670	0,734	ADVOCATE	Beta

Parametr	Przypadek podstawowy	Niższa wartość	Wyższa wartość	Źródło danych	Rozkład PSA
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 3L - AVA+SoC	0,708	0,664	0,751	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Aktywna choroba ITT - UK 3L - GC+SoC	0,697	0,649	0,744	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 5L - Oba ramiona	0,842	0,827	0,856	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 5L - AVA+SoC	0,849	0,828	0,869	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 5L - GC+SoC	0,834	0,814	0,854	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 3L - Oba ramiona	0,778	0,761	0,795	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 3L - AVA+SoC	0,790	0,767	0,812	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Remisja ITT - UK 3L - GC+SoC	0,766	0,741	0,790	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 5L - Oba ramiona	0,760	0,673	0,846	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 5L - AVA+SoC	0,806	0,707	0,905	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 5L - GC+SoC	0,740	0,624	0,856	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 3L - Oba ramiona	0,696	0,611	0,780	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 3L - AVA+SoC	0,738	0,629	0,847	ADVOCATE	Beta
Wartości użyteczność - Nawrót ITT - UK 3L - GC+SoC	0,678	0,566	0,790	ADVOCATE	Beta

2.10 Walidacja modelu

2.10.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

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

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu. W przypadku uwzględnienia zerowych wartości dla poszczególnych parametrów kosztowych uzyskano brak kosztów w danej kategorii.

W przypadku przypisania SoC skuteczności awakopanu tj. przyjęcia po stronie SoC danych z zakresu skuteczności leczenia awakopaniem, uzyskano brak różnic w zakresie QALY.

2.10.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano 3 badania z zakresu efektywności praktycznej, w których oceniano stosowanie awakopanu w populacji pacjentów z GPA lub MPA [AK Tavneos].

W Tab. 39 przedstawiono opis zidentyfikowanych badań.

Analiza zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej potwierdza efektywność i bezpieczeństwo stosowania awakopanu w leczeniu GPA/MPA u wnioskowanej populacji.

Tab. 39 Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.

Badanie	Opis	Wyniki
Gabilan 2021	<p>W tym retrospektywnym badaniu dwuśrodkiem uwzględniono 9 pacjentów z AAV, którzy otrzymywali awakopan między marcem 2020 r. a wrześniem 2021 r. w szpitalach uniwersyteckich w Tuluzie i Bordeaux (Francja), z co najmniej 12-miesięczną obserwacją. Wszyscy pacjenci prezentowali szybko postępujące zapaleniem kłębuszków nerkowych. Mediana eGFR wynosiła 30 ml/min na 1,73 m². Biopsja nerki została wykonana u 7 pacjentów i wykazała patologiczne zmiany. Poza nerkami choroba obejmowała płuca (n = 3), nerwy obwodowe (n = 5) lub gardło, ucha i nos (n = 2). Mediana BVAS wyniosła 18. Schemat indukcji przed podaniem awakopanu polegał na rytuksymabie, następnie rytuksymabie podtrzymującym. Jeden pacjent z alergią na rytuksymab otrzymał obinutuzumab. Siedmiu pacjentów otrzymało GKS (1 mg/kg/d prednizonu, z wyjątkiem 1 pacjenta, który otrzymał puls metyloprednizolonu 1 g/d przez 3 dni) w skojarzeniu z rytuksymabem przed awakopaniem, z 3 możliwymi schematami: GKS wstrzymywano 13 dni przed awakopaniem, GKS przerwano w dniu odpowiadającym pierwszej dawce awakopanu lub GKS były zmniejszane, nakładając się na awakopan przez średni okres 19 dni.</p>	<p>Podczas 12-miesięcznego okresu badania żaden pacjent nie zmarł. W drugim miesiącu BVAS był dostępny tylko dla 4 pacjentów, z medianą wyniku 4. W 3. miesiącu mediana BVAS=1 - znacząco zmniejszyła się w porównaniu z wartością wyjściową (p < 0,001), a do 12. miesiąca 8 z 9 pacjentów osiągnęło całkowitą remisję (89%; mediana BVAS=0). Podczas obserwacji nie wystąpił nawrót. Jeden pacjent wymagał terapii nerkozastępczej od 1. do 6. miesiąca, po czym odzyskał stabilną funkcję nerek (eGFR 23 ml/min na 1,73 m²). U pozostałych 8 pacjentów mediana eGFR wynosiła 34 ml/min na 1,73 m² w 12. miesiącu (p = 0,14 w porównaniu z wartością wyjściową). Podczas 12-miesięcznego okresu badania u 1 pacjenta rozwinęła się infekcja dróg moczowych. Nie zgłoszono zapalenia wątroby. U jednego pacjenta z historią zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem wystąpiła postępująca utrata ostrości wzroku: biorąc pod uwagę fakt, że uzyskano kliniczną remisję jego AAV, podawanie awakopanu przerwano po 5,5 miesiącach.</p>
van Leeuwen 2022	<p>Łącznie 8 dorosłych pacjentów z ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń i mikroskopowym zapaleniem naczyń było leczonych awakopaniem w ramach badania. W 4 przypadkach wskazaniem do zastosowania awakopanu była choroba oporna na leczenie ze steroidoopornością, w 2 przypadkach wskazaniem było uzależnienie od steroidów, ponadto w 2 przypadkach rozpoczęto stosowanie awakopanu z powodu konieczności uniknięcia toksyczności związanej ze steroidami. Wszyscy pacjenci otrzymywali prednizon jako „pomost” do inicjacji awakopanowej. Równocześnie z awakopaniem 4 pacjentów otrzymało leczenie podtrzymujące rytuksymabem, a 1 pacjent otrzymał terapię indukcyjną rytuksymabem.</p>	<p>Wszyscy pacjenci osiągnęli remisję kliniczną w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia przyjmowania awakopanu i odpowiednio wskaźnik BVAS powrócił do 0. Tylko 1 pacjent doświadczył poważnego zaostrzenia z zajęciem płuc 6 miesięcy po rozpoczęciu podawania awakopanu. Zdarzenie to zbiegło się w czasie ze zmniejszeniem dawki awakopanu do 20 mg dwa razy dziennie, co było konieczne ze względu na opóźnienia w dostawach awakopanu związanego z ograniczeniami transportowymi podczas drugiej fali pandemii COVID-19. Jeśli chodzi o zajęcie nerek u 5 z 8 pacjentów, eGFR wahał się od 32 do 90 ml/min na początku podawania awakopanu i nieznacznie poprawił się u 4 pacjentów (zakres ≤5 do ≤9 ml/min) i nie zmniejszył się u żadnego. Godne jest uwagi iż, długotrwały krwimocz w przypadku 2 pacjentów ustąpił (<18/ml) po 4 miesiącach leczenia awakopaniem. Stopniowe zmniejszanie dawki steroidów było skuteczne u wszystkich pacjentów, przy czym 5 pacjentów przerwało leczenie prednizonem, a 3 stosowało prednizon w małej dawce (2,5-7,5 mg/d). W odniesieniu do skutków toksyczności związanych ze steroidami, zgodnie z definicją wskaźnika toksyczności glukokortykoidów (GTI), 6 pacjentów miało medianę = 3 dotkniętych narządów na początku podawania awakopanu. Po 1 roku stosowania awakopanu GTI poprawiło się u 4 pacjentów w związku z poprawą wskaźnika masy ciała, tolerancji glukozy, ciśnienia krwi lub metabolizmu lipidów oraz pozostało stabilne u 3 pacjentów. U 1 pacjenta pogorszenie GTI było związane z przyrostem masy ciała pomimo poprawy nietolerancji glukozy. 2 pacjentów miało objawy depresyjne związane ze stosowaniem steroidów, które uległy poprawie u obu pacjentów stosujących awakopan. 1 pacjent mógł przerwać terapię przeciwdepresyjną. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych, skutków ubocznych ani infekcji związanych z awakopaniem. Obecnie 6 pacjentów kontynuuje przyjmowanie awakopanu.</p>

van Leeuwen 2023	<p>Pomiędzy zakończeniem badania ADVOCATE (2019) a zatwierdzeniem leku przez Agencję Regulacyjną, 30 pacjentów z wysokimi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi było leczonych awakopanem w ramach programu wczesnego dostępu (EAP). Kwalifikujący się do EAP byli pacjenci z nowym lub nawracającym, zagrażającym życiu lub narządom zapaleniem naczyń związanym z ANCA, wymagający leczenia indukcyjnego, u których również występowało duże ryzyko powikłań związanych ze steroidami. Ogółem 30 pacjentów z zapaleniem naczyń związanym z ANCA było poddanych leczeniem awakopanem w ramach 3 letniego programu wczesnego dostępu.</p>	<p>Z globalnej bazy danych o bezpieczeństwie pobrano łącznie 8 indywidualnych raportów dotyczących bezpieczeństwa u 8 pacjentów (27%), w których zgłoszono 24 zdarzenia niepożądane, podczas gdy u 22 pacjentów (73%) nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych. Nie zgłoszono żadnych zgonów. Piętnaście zdarzeń u 5 pacjentów (16,7%) uznano za SAE. U czterech z sześciu pacjentów, u których czas leczenia awakopanem był krótszy niż 3 miesiące przyczyną przerwania leczenia była limfopenia, schyłkowa niewydolność nerek, niezdolność do polykania i zaburzenia smaku. Tylko zaburzenia smaku zostały ocenione przez lekarza prowadzącego jako prawdopodobnie związane z awakopanem. W przypadku pozostałych dwóch pacjentów bez zgłoszonych działań niepożądanych przyczyna przerwania leczenia jest nieznana.</p>
------------------	--	---

2.10.3 Walidacja konwergencji

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy - Macia 2024. Dotyczyła ona pacjentów z ciężkim AAV (GPA lub MPA) w Hiszpanii, którzy leczeni byli awakopanem w skojarzeniu z cyklofosfamidem/rytuksymabem lub SoC (glikokortykostroidy + CYC/RTX). Oczekiwano, że leczenie awakopanem w skojarzeniu z cyklofosfamidem/rytuksymabem będzie wiązać się z wyższymi kosztami i generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta. Obliczony w badaniu ICER mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Hiszpanii, a więc terapia interwencją jest w tym kraju kosztowo efektywna.

W celu pogłębienia analizy wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną - NICE 2022, w której porównano awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem vs cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z glikokortykostroidami stosowany w populacji pacjentów z GPA i MPA. W ramach analizy NICE 2022 wykazano, że leczenie awakopanem jest droższe od leczenia komparatorem, ale wiąże się z wyższą skutecznością (większy przyrost QALY i lat życia) w porównaniu do komparatora. Obliczony w badaniu ICER mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Wielkiej Brytanii, a więc terapia interwencją jest w tym kraju kosztowo efektywna.

Wnioski z obu zidentyfikowanych analiz ekonomicznych zgodne są z wynikami przedstawionymi w ramach niniejszej analizy (patrz rozdział 3) z wyjątkiem tego, że w Polsce terapia ta nie jest kosztowo efektywna.

3 Wyniki

3.1 Wyniki analizy podstawowej

W Tab. 40 przedstawiono wyniki uzyskane dla analizy podstawowej. Analiza podstawowa wykazała, że z perspektywy NFZ zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie preparatem Tavneos® + SoC jest droższe od leczenia SoC o ██████████ w przypadku nieuwzględnienia RSS i o ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,230.

Z perspektywy wspólnej zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia RSS leczenie preparatem Tavneos® + SoC jest droższe od leczenia SoC o ██████████ w przypadku nieuwzględnienia RSS i o ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS, ale wiąże się z przyrostem QALY o 0,230.

Z perspektywy NFZ inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICER) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 1 040 917 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. W obu przypadkach uzyskany ICER znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (190 380 PLN/QALY).

Z perspektywy wspólnej inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICER) w horyzoncie dożywotnim oszacowano na poziomie 1 040 479 PLN/QALY w przypadku nieuwzględnienia RSS i ██████████ w przypadku uwzględnienia RSS. W obu przypadkach uzyskany ICER znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (190 380 PLN/QALY).

Cena zbytu netto obliczona dla awakopanu (Tavneos®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (190 380 PLN/QALY), wynosi ██████████ dla opakowania zawierającego 180 kapsułek i ██████████ dla opakowania zawierającego 30 kapsułek w przypadku wariantu perspektywy NFZ (zarówno z jak i bez RSS) oraz ██████████ dla opakowania zawierającego 180 kapsułek i ██████████ dla opakowania zawierającego 30 kapsułek w przypadku wariantu perspektywy wspólnej (zarówno z jak i bez RSS).

Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej Tavneos + SoC vs SoC.

Kategoria	Tavneos + SoC	SoC	Tavneos + SoC vs SoC
Efekty (LY)	9,011	8,796	0,215
Efekty (QALY)	6,809	6,579	0,230
Perspektywa płatnika publicznego, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty zużycia zasobów	██████████	██████████	██████████
Koszty ESRD	██████████	██████████	██████████

Koszty CKD	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem glikokortykosteroidów	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	1 040 917,04
Progowa CZN za opakowanie 30 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.
Progowa CZN za opakowanie 180 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna, bez RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty zużycia zasobów	██████████	██████████	██████████
Koszty ESRD	██████████	██████████	██████████
Koszty CKD	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem glikokortykosteroidów	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	1 040 478,50
Progowa CZN za opakowanie 30 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.
Progowa CZN za opakowanie 180 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa płatnika publicznego, z RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty zużycia zasobów	██████████	██████████	██████████
Koszty ESRD	██████████	██████████	██████████
Koszty CKD	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem glikokortykosteroidów	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN za opakowanie 30 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.

Progowa CZN za opakowanie 180 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.
Perspektywa wspólna, z RSS			
Koszty całkowite, w tym	██████████	██████████	██████████
Koszty leków	██████████	██████████	██████████
Koszty zużycia zasobów	██████████	██████████	██████████
Koszty ESRD	██████████	██████████	██████████
Koszty CKD	██████████	██████████	██████████
Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z użyciem glikokortykosteroidów	██████████	██████████	██████████
ICER [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	██████████
Progowa CZN za opakowanie 30 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.
Progowa CZN za opakowanie 180 kaps. (dla ICER)	██████████	n.d.	n.d.

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); CZN - cena zbytu netto; RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LY - lata życia (ang. *life years*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*); CKD - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*)

3.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie awakopaniem + SoC jest droższe od SoC, ██████████ (scenariusz A) ██████████ (scenariusz I).

Zarówno w przypadku perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej, oszacowana wartość ICER znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Dla wariantu ceny awakopanu nie uwzględniającego RSS najniższą wartość współczynnika ICER: 779 030 PLN/QALY w przypadku perspektywy NFZ oraz 778 696 PLN/QALY w przypadku perspektywy wspólnej, otrzymano przy założeniach scenariusza D (Dyskontowanie efektów i kosztów - 0,00%). Najwyższą wartość współczynnika ICER: 2 744 316 PLN/QALY w przypadku perspektywy NFZ oraz 2 743 209 PLN/QALY w przypadku perspektywy wspólnej, otrzymano przy założeniach scenariusza A (Horyzont czasowy - 5 lat).

Dla wariantu ceny awakopanu uwzględniającego RSS najniższą wartość współczynnika ICER: ██████████ w przypadku perspektywy NFZ oraz ██████████ w przypadku perspektywy wspólnej, otrzymano przy założeniach scenariusza D (Dyskontowanie efektów i kosztów - 0,00%). Najwyższą wartość współczynnika ICER: ██████████ w przypadku

perspektywy NFZ oraz ██████████ w przypadku perspektywy wspólnej, otrzymano przy założeniach scenariusza A (Horyzont czasowy - 5 lat).

Dla wariantu ceny awakopanu nie uwzględniającego RSS jak i uwzględniającego RSS w przypadku 10 spośród 15 testowanych scenariuszy zarówno w przypadku perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej (scenariusze: A, B, D, E, F, G, H, I, M, N) otrzymano wartości współczynnika ICER różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o więcej niż 10%, a w przypadku 7 scenariuszy (scenariusze: A, B, D, F, H, I, N) wartość współczynnika ICER różniła się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o więcej niż 20%. Podsumowując, do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należą: horyzont czasowy - 5 lat, horyzont czasowy - 10 lat, brak dyskutowania efektów i kosztów, jedna indukcja, jedna reindukcja awakopaniem, dwie reindukcje awakopaniem, koszty działań niepożądanych na podstawie CPRD.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 41 i Tab. 42.

Tab. 41 Wyniki analizy scenariuszowej: awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ.

Scenariusz	Koszt całkowity - różnica [PLN]	QALY - różnica	ICER [PLN/QALY]	Procentowa zmiana ICER od wariantu podstawowego	Cena progowa za kapsułkę [PLN]
Bez RSS					
Wariant podstawowy			1 040 917,04	0,00%	
Scenariusz A (Horyzont czasowy - 5 lat)			2 744 315,66	163,64%	
Scenariusz B (Horyzont czasowy - 10 lat)			1 509 346,29	45,00%	
Scenariusz C (Horyzont czasowy - 20 lat)			1 076 111,90	3,38%	
Scenariusz D (Dyskontowanie efektów i kosztów - 0,00%)			779 029,85	-25,16%	
Scenariusz E (Dyskontowanie efektów i kosztów - 5,00%)			1 165 546,13	11,97%	
Scenariusz F (Jedna indukcja)			822 456,26	-20,99%	
Scenariusz G (Dwie indukcje)			896 959,63	-13,83%	
Scenariusz H (Jedna reindukcja awakopanem)			1 415 128,05	35,95%	
Scenariusz I (Dwie reindukcje awakopanem)			1 557 712,35	49,65%	
Scenariusz J (Stosowanie GC razem z awakopanem)			1 042 048,99	0,11%	
Scenariusz K (Uwzględnienie danych dotyczących hospitalizacji pochodzących z badania ADVOCATE)			1 036 112,50	-0,46%	
Scenariusz L (Uwzględnienie użyteczności specyficznych dla leczenia)			961 899,00	-7,59%	
Scenariusz M (Spadek wartości eGFR związany z nawrotem choroby)			1 216 977,68	16,91%	
Scenariusz N (Koszty działań niepożądanych na podstawie CPRD)			1 328 726,98	27,65%	
Scenariusz O (Koszty i dekrement użyteczności dla CKD)			1 017 342,14	-2,26%	
Z RSS					
Wariant podstawowy			987 171,50	0,00%	
Scenariusz A (Horyzont czasowy - 5 lat)			2 603 816,24	163,77%	

Scenariusz B (Horyzont czasowy - 10 lat)			1 431 410,61	-45,00%	
Scenariusz C (Horyzont czasowy - 20 lat)			1 020 510,46	3,38%	
Scenariusz D (Dyskontowanie efektów i kosztów - 0,00%)			738 653,22	-25,17%	
Scenariusz E (Dyskontowanie efektów i kosztów - 5,00%)			1 105 365,63	11,97%	
Scenariusz F (Jedna indukcja)			779 170,58	-21,07%	
Scenariusz G (Dwie indukcje)			850 090,26	-13,89%	
Scenariusz H (Jedna reindukcja awakopanem)			1 341 951,33	35,94%	
Scenariusz I (Dwie reindukcje awakopanem)			1 477 151,12	49,63%	
Scenariusz J (Stosowanie GC razem z awakopanem)			988 303,46	0,11%	
Scenariusz K (Uwzględnienie danych dotyczących hospitalizacji pochodzących z badania ADVOCATE)			982 366,96	-0,49%	
Scenariusz L (Uwzględnienie użyteczności specyficznych dla leczenia)			912 233,39	-7,59%	
Scenariusz M (Spadek wartości eGFR związany z nawrotem choroby)			1 154 765,41	16,98%	
Scenariusz N (Koszty działań niepożądanych na podstawie CPRD)			1 261 327,66	27,77%	
Scenariusz O (Koszty i dekrement użyteczności dla CKD)			964 707,70	-2,28%	

Tab. 42 Wyniki analizy scenariuszowej: awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna.

Scenariusz	Koszt całkowity - różnica [PLN]	QALY - różnica	ICER [PLN/QALY]	Procentowa zmiana ICER od wariantu podstawowego	Cena progowa [PLN]
Bez RSS					
Wariant podstawowy			1 040 478,50	0,00%	
Scenariusz A (Horyzont czasowy - 5 lat)			2 743 208,74	163,65%	
Scenariusz B (Horyzont czasowy - 10 lat)			1 508 708,59	45,00%	
Scenariusz C (Horyzont czasowy - 20 lat)			1 075 656,77	3,38%	

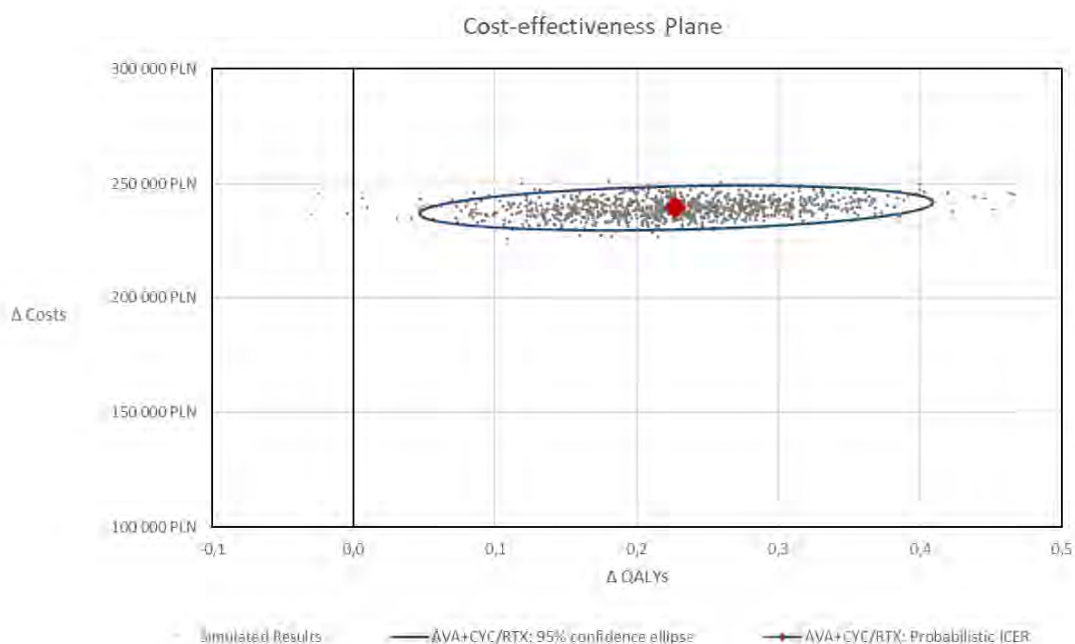
Scenariusz D (Dyskontowanie efektów i kosztów - 0,00%)			778 695,66	-25,16%	
Scenariusz E (Dyskontowanie efektów i kosztów - 5,00%)			1 165 055,07	11,97%	
Scenariusz F (Jedna indukcja)			822 103,92	-20,99%	
Scenariusz G (Dwie indukcje)			896 576,09	-13,83%	
Scenariusz H (Jedna reindukcja awakopanem)			1 414 541,27	35,95%	
Scenariusz I (Dwie reindukcje awakopanem)			1 557 076,69	49,65%	
Scenariusz J (Stosowanie GC razem z awakopanem)			1 041 966,75	0,14%	
Scenariusz K (Uwzględnienie danych dotyczących hospitalizacji pochodzących z badania ADVOCATE)			1 035 673,96	-0,46%	
Scenariusz L (Uwzględnienie użyteczności specyficznych dla leczenia)			961 493,75	-7,59%	
Scenariusz M (Spadek wartości eGFR związany z nawrotem choroby)			1 216 472,99	16,91%	
Scenariusz N (Koszty działań niepożądanych na podstawie CPRD)			1 328 177,03	27,65%	
Scenariusz O (Koszty i dekrement użyteczności dla CKD)			1 016 912,66	-2,26%	
Z RSS					
Wariant podstawowy			986 732,96	0,00%	
Scenariusz A (Horyzont czasowy - 5 lat)			2 602 709,32	163,77%	
Scenariusz B (Horyzont czasowy - 10 lat)			1 430 772,91	45,00%	
Scenariusz C (Horyzont czasowy - 20 lat)			1 020 055,34	3,38%	
Scenariusz D (Dyskontowanie efektów i kosztów - 0,00%)			738 319,03	-25,18%	
Scenariusz E (Dyskontowanie efektów i kosztów - 5,00%)			1 104 874,58	11,97%	
Scenariusz F (Jedna indukcja)			778 818,25	-21,07%	
Scenariusz G (Dwie indukcje)			849 706,73	-13,89%	
Scenariusz H (Jedna reindukcja awakopanem)			1 341 364,55	35,94%	
Scenariusz I (Dwie reindukcje awakopanem)			1 476 515,46	49,64%	

Scenariusz J (Stosowanie GC razem z awakopanem)	██████████	██████████	988 221,21	0,15%	██████████
Scenariusz K (Uwzględnienie danych dotyczących hospitalizacji pochodzących z badania ADVOCATE)	██████████	██████████	981 928,42	-0,49%	██████████
Scenariusz L (Uwzględnienie użyteczności specyficznych dla leczenia)	██████████	██████████	911 828,14	-7,59%	██████████
Scenariusz M (Spadek wartości eGFR związany z nawrotem choroby)	██████████	██████████	1 154 260,72	16,98%	██████████
Scenariusz N (Koszty działań niepożądanych na podstawie CPRD)	██████████	██████████	1 260 777,70	27,77%	██████████
Scenariusz O (Koszty i dekrement użyteczności dla CKD)	██████████	██████████	964 278,22	-2,28%	██████████

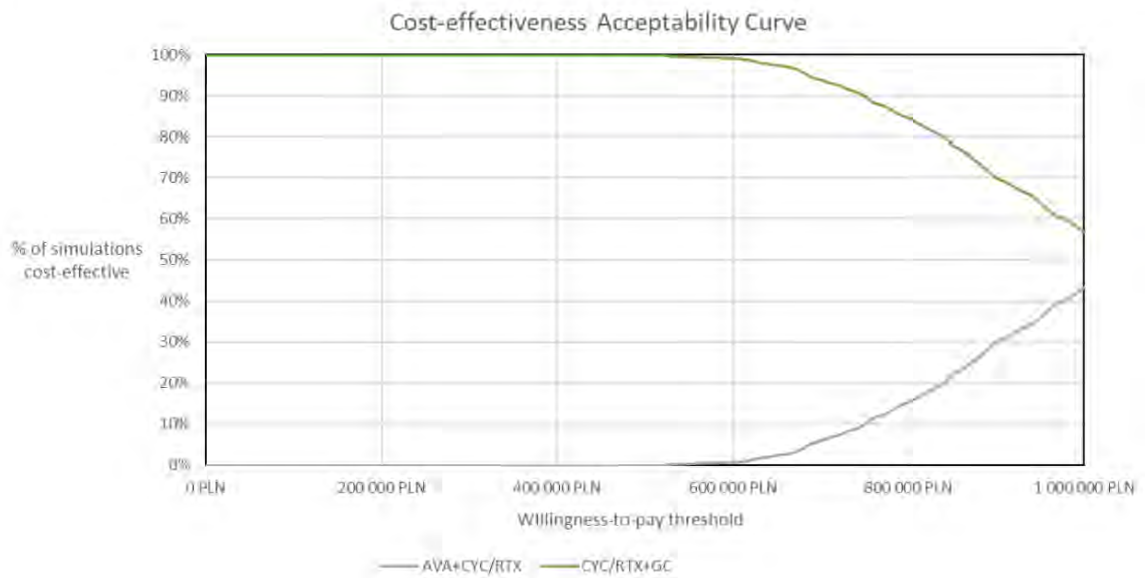
3.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 3, Rys. 4, Rys. 5 i Rys. 6 w przypadku perspektywy NFZ oraz Rys. 7, Rys. 8, Rys. 9 i Rys. 10 w przypadku perspektywy wspólnej. Analiza wykazała, że leczenie lekiem Tavneos + SoC jest zawsze droższe od SoC, ale w każdym przypadku wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie lekiem Tavneos + SoC w porównaniu z SoC jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■ w przypadku zarówno perspektywy NFZ jak i w przypadku perspektywy wspólnej.

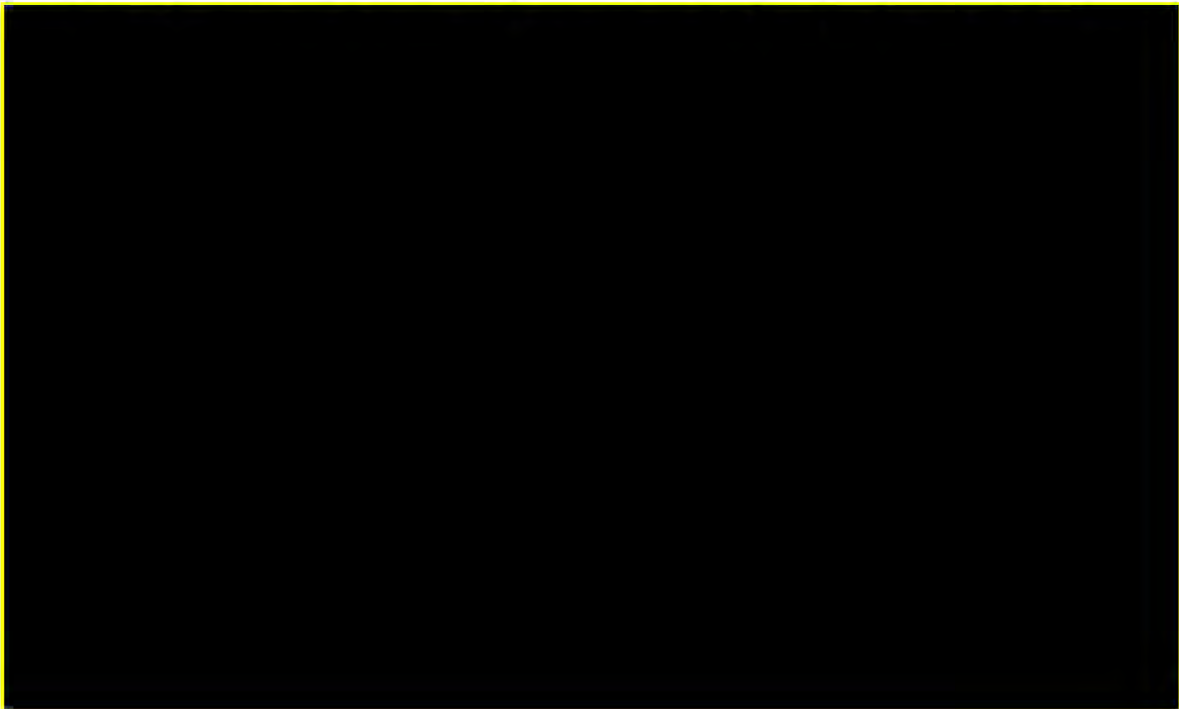
Rys. 3 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS.



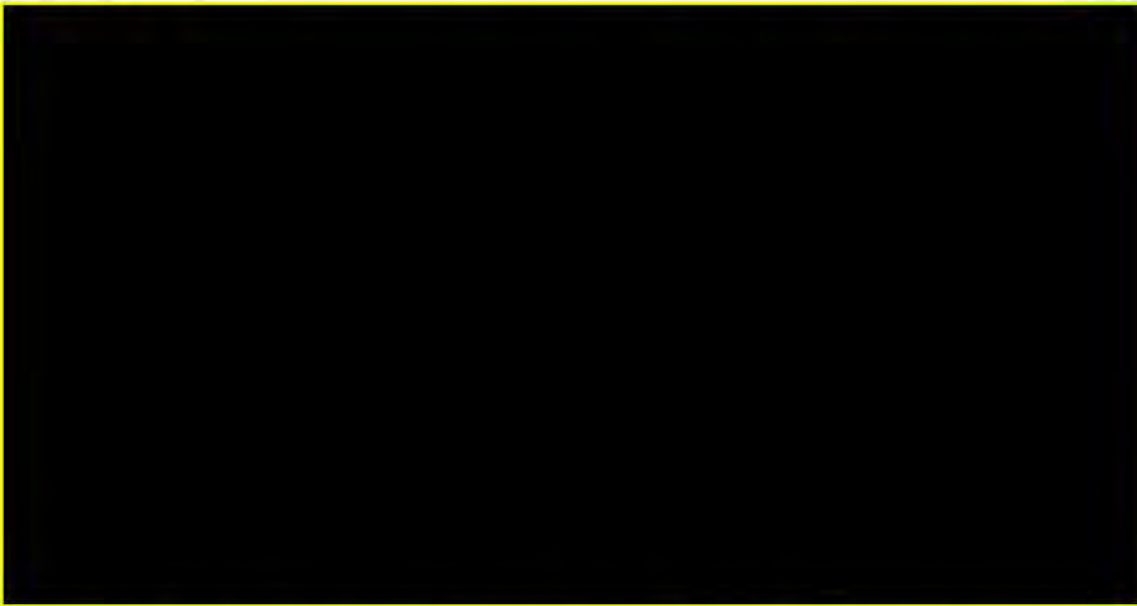
Rys. 4 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS.



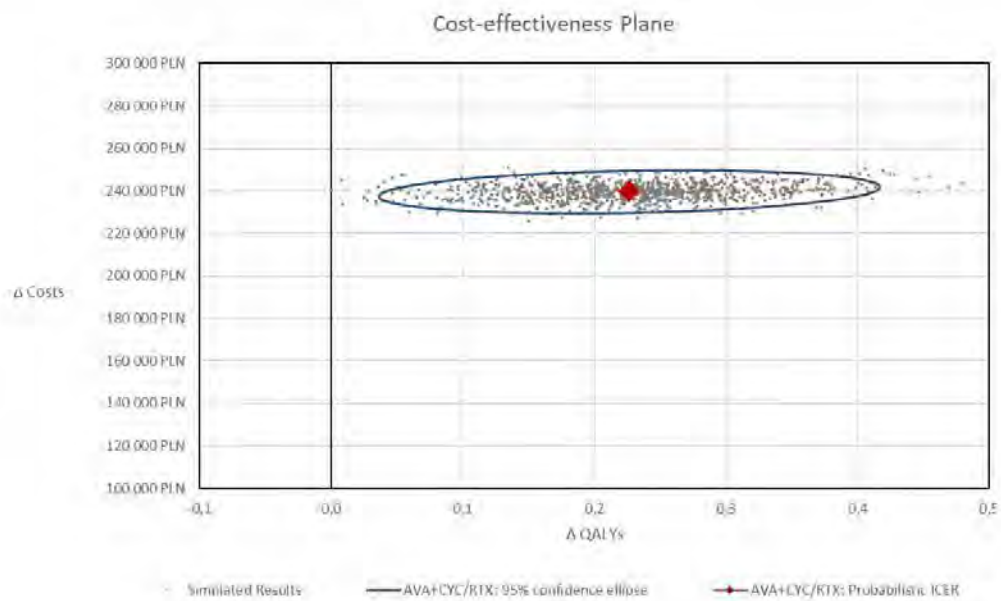
Rys. 5 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.



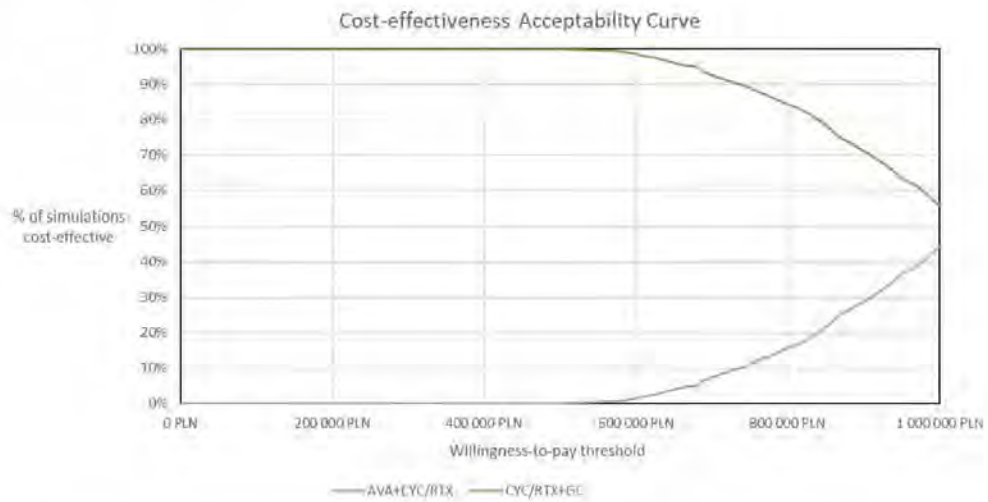
Rys. 6 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.



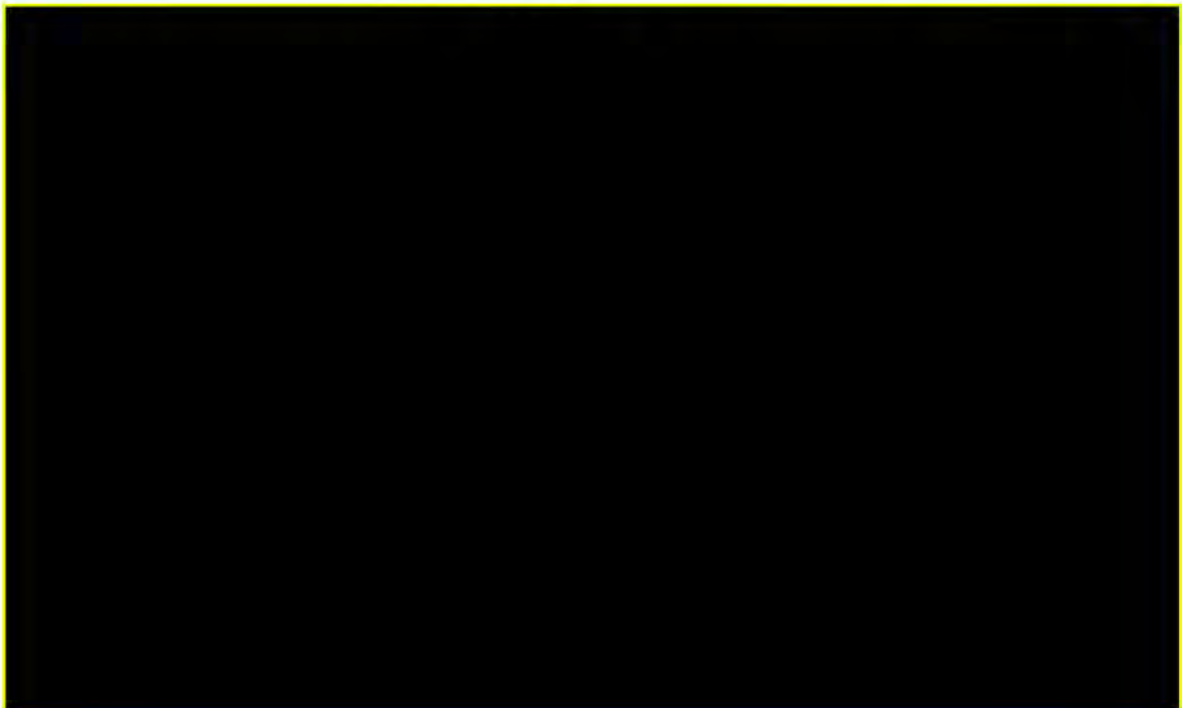
Rys. 7 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.



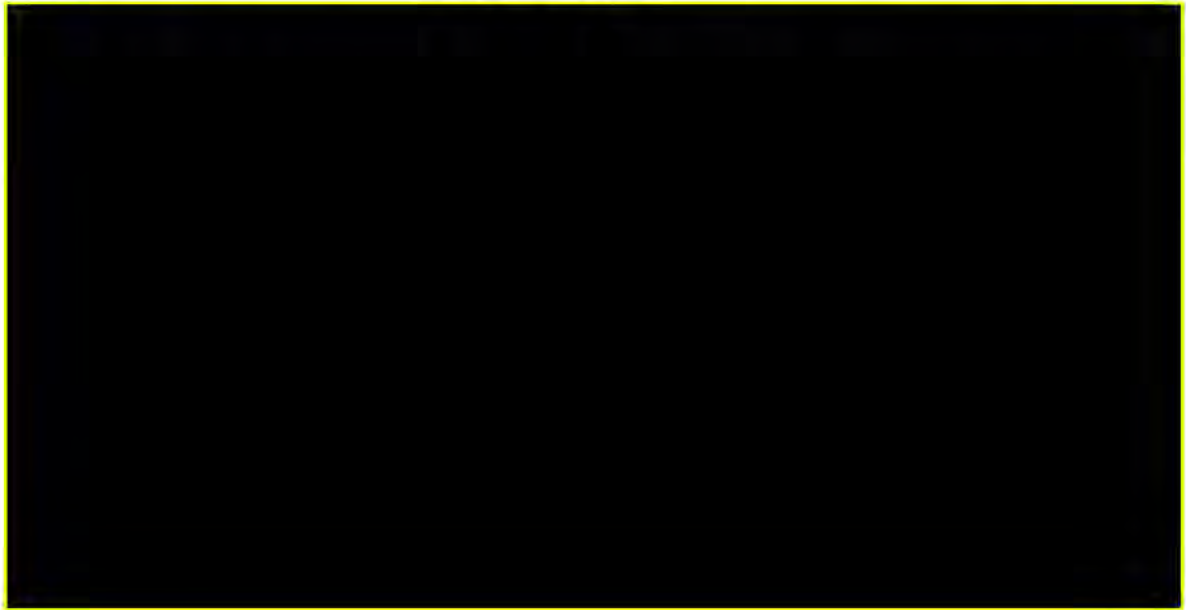
Rys. 8 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.



Rys. 9 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.



Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.



4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- W adaptowanym modelu nie uwzględniono perspektywy społecznej co wynika z faktu, że w Polsce, zgodnie z Ustawą refundacyjną, analizę ekonomiczną należy wykonać w dwóch wariantach: 1) z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych; 2) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.
- GPA oraz MPA są chorobami przewlekłymi i nieuleczalnymi a model szacuje efektywność kosztów w horyzoncie dożywnym bazuje głównie na wynikach badania ADVOCATE, którego horyzont obserwacji wynosił 60 tygodni.
- Jednym z najistotniejszych parametrów modelu jest wielkość spadku wartości eGFR związanego z nawrotem choroby. Wartość ta została oszacowana na podstawie opinii ekspertów oraz danych z portugalskiej wersji modelu ekonomicznego dla wnioskowanej technologii. Wartość ta została przetestowana w scenariuszowej analizie wrażliwości.
- W celu parametryzacji niektórych danych w modelu zasięgnięto opinii ekspertów klinicznych. W przypadku braku jednogłośności w ich odpowiedziach przyjęto, iż w modelu zastosowana jest mediana odpowiedzi, a w przypadku niektórych pytań - odpowiedź najczęściej powtarzająca się.
- Przy parametryzacji modelu zmieniono sposób podawania cyklofosfamidu z dożylnego (wyjściowo w modelu) na doustny, co jest zgodne ze wskazaniem refundacyjnym tej formy leku.
- W modelu zastosowano jedną, łączną wartość dla kosztów wizyt monitorujących i kontrolnych, która pochodzi z danych NFZ dotyczących świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia chorych na aktywną postać ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA)” (kod: 5.08.08.0000083), zamiast rozkładania ich na poszczególne elementy jak to miało miejsce wyjściowo w modelu. Takie postępowanie jest zgodne z obowiązującą w Polsce praktyką lekarską.
- Pod skrótem AZA w modelu ekonomicznym uwzględniana jest terapia azatiopryną lub metotreksatem, który według programu lekowego B.75 również może być stosowany do podtrzymywania remisji. Zastosowany sposób dawkowania jest zgodny ze schematem podanym w programie lekowym.
- W modelu ekonomicznym pod nazwą „Prednisone” uwzględniono wszystkie preparaty zawierające substancję czynną *prednisonum* lub *prednisolonum* refundowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Tavneos[®] (awakopan) stosowanego w schemacie opartym na skojarzeniu z rytuksymabem lub cyklofosfamidem finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy dwóch prezentacji produktu leczniczego Tavneos[®]:

- 10 mg, 180 kapsułek twardych,
- 10 mg, 30 kapsułek twardych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. We wszystkich wariantach analizy podstawowej, uzyskano wartości ICER powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (190 380 PLN/QALY).

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy - Macia 2024. Dotyczyła ona pacjentów z ciężkim AAV (GPA lub MPA) w Hiszpanii, którzy leczeni byli awakopanem w skojarzeniu z cyklofosfamidem/rytuksymabem lub SoC (glikokortykostroidy + CYC/RTX). Oczekiwano, że leczenie awakopanem w skojarzeniu z cyklofosfamidem/rytuksymabem będzie wiązać się z wyższymi kosztami i generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta. Obliczony w badaniu ICER mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Hiszpanii, a więc terapia interwencją jest w tym kraju kosztowo efektywna.

W celu pogłębienia analizy wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną - NICE 2022, w której porównano awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem vs cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z glikokortykostroidami stosowany w populacji pacjentów z GPA i MPA. W ramach analizy NICE 2022 wykazano, że leczenie awakopanem jest droższe od leczenia komparatorem, ale wiąże się z wyższą skutecznością (większy przyrost QALY i lat życia) w porównaniu do komparatora. Obliczony w badaniu ICER mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Wielkiej Brytanii, a więc terapia interwencją jest w tym kraju kosztowo efektywna.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej, tj. dla wszystkich analizowanych scenariuszy, oszacowana wartość współczynnika ICER znajdowała się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności oraz wykazała stabilność uzyskiwanych wartości. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie awakopanem w połączeniu z SoC pozostaje droższe od leczenia SoC, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY. Do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należą: horyzont czasowy - 5 lat, horyzont czasowy - 10 lat, brak dyskontowania efektów i kosztów, jedna indukcja, jedna reindukcja awakopanem, dwie reindukcje awakopanem, koszty działań niepożądanych na podstawie CPRD.

Analiza probabilistyczna potwierdziła wcześniejsze wnioski. Analiza PSA wykazała, że leczenie awakopaniem + SoC jest zawsze droższe od SoC, ale zawsze wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie awakopaniem + SoC w porównaniu z leczeniem standardowym jest kosztowo efektywne (dla progu 190 380 PLN/QALY) wynosi ■.

6 Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wykazały, że koszt terapii awakopanem + SoC stosowanym w leczeniu dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń) jest powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (190 380 PLN/QALY). Analiza wykazała, że leczenie awakopanem w połączeniu ze standardową terapią jest droższe od leczenia samą standardową terapią, ale w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY dla wnioskowanej interwencji, co zostało potwierdzone zarówno w wynikach analizy jednokierunkowej, jak i analizy probabilistycznej.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Wartości użyteczności związane ze wskazaniem

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z ANCA-dodatnim zapaleniem małych naczyń (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartość użyteczności, związaną z ANCA-dodatnimi zapaleniami małych naczyń;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 43.

Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

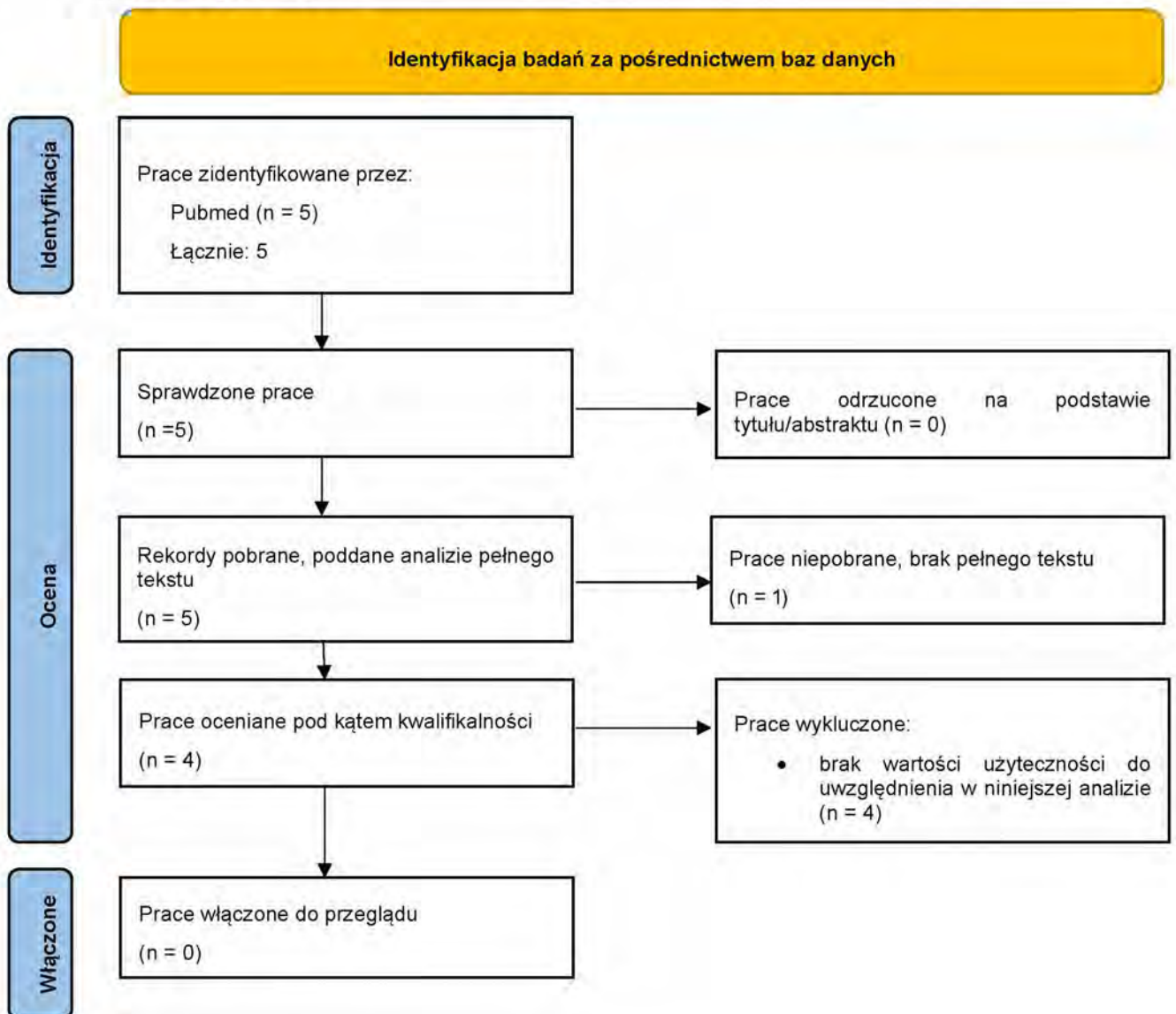
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis [MeSH Terms]	12 692
#2	Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis [TEXT WORD]	3 271
#3	Pauci Immune Vasculitis [TEXT WORD]	41
#4	Pauci-Immune Vasculitide* [TEXT WORD]	7
#5	ANCA Associated Vasculitis [TEXT WORD]	3 604
#6	ANCA Associated Vasculitide* [TEXT WORD]	604
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	14 306
#8	Euroqol [Text Word]	8 694
#9	EQ-5D [Text Word]	13 357
#10	#8 OR #9	17 189
#11	#7 AND #10	5

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwania baz danych 5 artykułów i abstraktów zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 5 prac zostało wytypowanych do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy nie włączono żadnej pracy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 11.

Rys. 11 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W poniższej Tab. 44 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Mullin 2019	Mullin E, Aristotelidou V, Blackburn D, Jenkins T, Hadjivassiliou M. Cognitive deficits in vasculitis of the nervous system: a cross-sectional study. <i>Postgrad Med.</i> 2019 Sep; 131(7):546-549.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Berti 2022	Berti A, Boleto G, Merkel PA, Tómasson G, Monti S, Quinn KA, Hassett LC, Carmona L, Ramiro S. Psychometric properties of outcome measurement instruments for ANCA-associated vasculitis: a systematic literature review. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2022 Nov 28; 61(12):4603-4618.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Crawshaw 2022	Crawshaw H, Wells M, Austin K, Janagan S, Robson JC. Patient reported outcomes in systemic vasculitis. <i>Curr Opin Rheumatol.</i> 2022 Jan 1; 34(1):33-38.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Robson 2018	Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom K, Ashdown S, Easley E, Gebhart D, Lanier G, Mills J, Peck J, Luqmani RA, Shea J, Tomasson G, Merkel PA. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2018 Aug; 77(8):1157-1164.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Strand 2023	Strand V, Jayne DRW, Horomanski A, Yue H, Bekker P, Merkel PA; ADVOCATE Study Group. The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. <i>Lancet Rheumatol.</i> 2023 Aug; 5(8):e451-e460	Brak dostępu do pełnego tekstu publikacji

Wartość użyteczności związana z dializami

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności, związane z hemodializami lub dializami otrzewnowymi;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 45.

Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

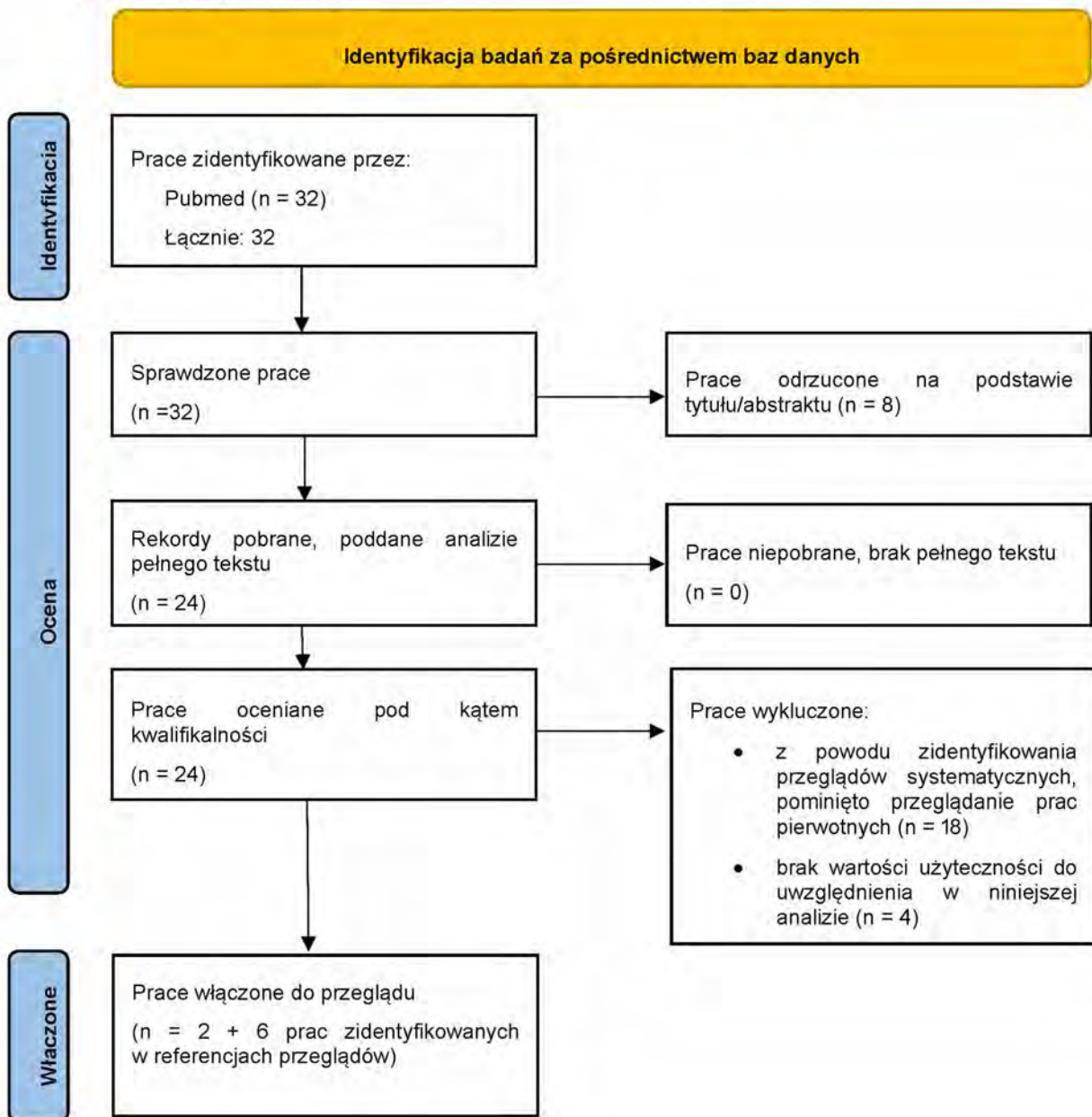
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Renal Dialysis [MeSH Terms]	128 240
#2	Renal Dialysis [Text Word]	104 995
#3	#1 OR #2	129 286
#4	Euroqol [Text Word]	8 696
#5	EQ-5D [Text Word]	13 363
#6	Utilities [Text Word]	9 830
#7	Utility [Text Word]	272 304
#8	#4 OR #5	17 196
#9	#6 OR #7	278 671
#10	#3 AND #8 AND #9	32

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 32 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 24 prac zostało wytypowane do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 2 przeglądy systematyczne oraz 6 prac, które zidentyfikowane zostały w referencjach tych przeglądów.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 12.

Rys. 12 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.



W poniższej Tab. 46. zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Yang 2019	Yang F, Devlin N, Luo N. Cost-Utility Analysis Using EQ-5D-5L Data: Does How the Utilities Are Derived Matter? Value Health. 2019 Jan;22(1):45-49.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Thaweethamcharoen 2018	Thaweethamcharoen T, Noparatayaporn P, Sritippayawan S, Aiyasanon N. Comparison of EQ-5D-5L, VAS, and SF-6D in Thai Patients on Peritoneal Dialysis. Value Health Reg Issues. 2019 May;18:59-64	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Yang 2019b	Yang F, Devlin N, Luo N. Impact of mapped EQ-5D utilities on cost-effectiveness analysis: in the case of dialysis treatments. Eur J Health Econ. 2019 Feb;20(1):99-105.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Shimizu 2018	Shimizu U, Aoki H, Sakagami M, Akazawa K. Walking ability, anxiety and depression, significantly decrease EuroQol 5-Dimension 5-Level scores in older hemodialysis patients in Japan. Arch Gerontol Geriatr. 2018 Sep-Oct;78:96-100.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Cortés-Sanabria 2013	Cortés-Sanabria L, Paredes-Ceseña CA, Herrera-Llamas RM, Cruz-Bueno Y, Soto-Molina H, Pazarín L, Cortés M, Martínez-Ramírez HR. Comparison of cost-utility between automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. Arch Med Res. 2013 Nov;44(8):655-61.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Sakthong 2012	Sakthong P, Kasemsup V. Health utility measured with EQ-5D in Thai patients undergoing peritoneal dialysis. Value Health. 2012 Jan-Feb;15(1 Suppl):S79-84.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Thaweethamcharoen 2020	Thaweethamcharoen T, Noparatayaporn P, Sritippayawan S, Aiyasanon N. Kidney Disease-Specific Scores and Health Utility of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Automated Peritoneal Dialysis Patients and Their Caregivers. Value Health Reg Issues. 2020 May;21:194-200.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Smyth 2019	Smyth B, van den Broek-Best O, Hong D, Howard K, Rogers K, Zuo L, Gray NA, de Zoysa JR, Chan CT, Lin H, Zhang L, Xu J, Cass A, Gallagher M, Perkovic V, Jardine M. Varying Association of Extended Hours Dialysis with Quality of Life. Clin J Am Soc Nephrol. 2019 Dec 6;14(12):1751-1762.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Thaweethamcharoen 2020a	Thaweethamcharoen T, Sritippayawan S, Noparatayaporn P, Aiyasanon N. Cost-Utility Analysis of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis and Automated Peritoneal Dialysis for Thai Patients With End-Stage Renal Disease. Value Health Reg Issues. 2020 May;21:181-187.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Sennfalt 2002	Sennfalt K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis--a cost-utility analysis. Perit Dial Int. 2002 Jan-Feb;22(1):39-47. PMID: 11929142.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Takura 2015	Takura T, Nakanishi T, Kawanishi H, Nitta K, Akizawa T, Hiramatsu M, Kawasaki T, Kukita K, Soejima H, Hirakata H, Yoshida T, Miyamoto T, Takahashi S. Cost-Effectiveness of Maintenance Hemodialysis in Japan. <i>Ther Apher Dial</i> . 2015 Oct;19(5):441-9.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Chang 2016	Chang YT, Hwang JS, Hung SY, Tsai MS, Wu JL, Sung JM, Wang JD. Cost-effectiveness of hemodialysis and peritoneal dialysis: A national cohort study with 14 years follow-up and matched for comorbidities and propensity score. <i>Sci Rep</i> . 2016 Jul 27;6:30266.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Zhang 2021	Zhang J, Dewitt B, Tang E, Breiher D, Saqib M, Li D, Siddiqui R, Edwards N, Peipert JD, Hays RD, Hanmer J, Mucsi I. Evaluation of PROMIS Preference Scoring System (PROPr) in Patients Undergoing Hemodialysis or Kidney Transplant. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2021 Sep;16(9):1328-1336.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Surendra 2019	Surendra NK, Abdul Manaf MR, Hooi LS, Bavanandan S, Mohamad Nor FS, Shah Firdaus Khan S, Ong LM, Abdul Gafor AH. Health related quality of life of dialysis patients in Malaysia: Haemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. <i>BMC Nephrol</i> . 2019 Apr 30;20(1):151.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Tsuruya 2021	Tsuruya K, Arima H, Iseki K, Hirakata H; Kyushu Dialysis-Related Amyloidosis Study Group. Association of dialysis-related amyloidosis with lower quality of life in patients undergoing hemodialysis for more than 10 years: The Kyushu Dialysis-Related Amyloidosis Study. <i>PLoS One</i> . 2021 Aug 24;16(8):e0256421.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Yang 2015	Yang F, Griva K, Lau T, Vathsala A, Lee E, Ng HJ, Mooppil N, Foo M, Newman SP, Chia KS, Luo N. Health-related quality of life of Asian patients with end-stage renal disease (ESRD) in Singapore. <i>Qual Life Res</i> . 2015 Sep;24(9):2163-71.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Gray 2019	Gray NA, Zuo L, Hong D, Smyth B, Jun M, De Zoysa J, Vo K, Howard K, Wang J, Lu C, Liu Z, Cass A, Perkovic V, Jardine M. Quality of life in caregivers compared with dialysis recipients: The Co-ACTIVE sub-study of the ACTIVE dialysis trial. <i>Nephrology (Carlton)</i> . 2019 Oct;24(10):1056-1063.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Takura 2013	Takura T, Kawanishi H, Minakuchi J, Nagake Y, Takahashi S. Cost-effectiveness analysis of on-line hemodiafiltration in Japan. <i>Blood Purif</i> . 2013;35 Suppl 1:85-9.	Z powodu zidentyfikowania przeglądów systematycznych, pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Ograniczono się do prac systematycznych oraz do prac zidentyfikowanych w ich referencjach.
Thokala 2023	Thokala P, Hnyyn Si PE, Hernandez Alava M, Sasso A, Schaufler T, Soro M, Fotheringham J. Cost Effectiveness of Difelikefalin Compared to Standard Care for Treating Chronic Kidney Disease Associated Pruritus (CKD-aP) in People with Kidney Failure Receiving Haemodialysis. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2023 Apr;41(4):457-466. doi: 10.1007/s40273-022-01237-4. Epub 2023 Feb 3. PMID: 36735201; PMCID: PMC10020261.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Alava 2023	Hernandez Alava M, Sasso A, Hnyyn Si PE, Gittus M, Powell R, Dunn L, Thokala P, Fotheringham J. Relationship Between Standardized Measures of Chronic Kidney Disease-associated Pruritus Intensity and Health-related Quality of Life Measured with the EQ-5D Questionnaire: A Mapping Study. <i>Acta Derm Venereol</i> . 2023 Sep 20;103:adv11604. doi: 10.2340/actadv.v103.11604. PMID: 37731210; PMCID: PMC10522326.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Fotheringham 2024	Fotheringham J, Guest J, Latus J, Lerma E, Morin I, Schaufler T, Soro M, Ständer S, Zeig S. Impact of Difelikefalin on the Health-Related Quality of Life of Haemodialysis Patients with Moderate-To-Severe Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Single-Arm Intervention Trial. Patient. 2024 Mar; 17(2):203-213. doi: 10.1007/s40271-023-00668-1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38196014; PMCID: PMC10894140.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie. Badanie dotyczące leczenia difelikefaliną.
Siriwardana 2024	Siriwardana AN, Hoffman AT, Morton RL, Smyth B, Brown MA. Estimating a Minimal Important Difference for the EQ-5D-5L Utility Index in Dialysis Patients. Value Health. 2024 Feb 1:S1098-3015(24)00040-8. doi: 10.1016/j.jval.2024.01.011. Epub ahead of print. PMID: 38307389.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.

W Tab. 47 poniżej zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 47. Prace włączone do przeglądu badań dt. wartości użyteczności związanej z dializami.

Kod badania	Publikacja	Badania źródłowe
Chuasuwani 2020	Chuasuwani A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanapruteep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. Health Qual Life Outcomes. 2020 Jun 18; 18(1):191.	Wasserfallen 2004
		Lee 2005
		Borowiak 2009
		Yang (2015)
Wyld 2012	Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. PLoS Med. 2012; 9(9):e1001307.	Manns 2002
		Manns 2003
		Lee 2005

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano dwa przeglądy systematyczne oraz sześć prac znajdujących się w ich referencjach, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Pominięto przeglądanie prac pierwotnych. Raportowano wartość użyteczności związaną z hemodializami oraz dializami otrzewnowymi. Wartości użyteczności szacowano w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L.

W Tab. 48 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę.

Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - wartości użyteczności związane z dializami.

Źródło	Metodyka	Badania źródłowe	Metodyka badań źródłowych	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Chuasuwani 2020	Przeгляд systematyczny. Populacja: pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek oraz porównanie dowolnej pary metod nerkozastępczych Liczebność populacji: 1281 Kraj badania: Szwajcaria, UK, Polska, Singapur	Wasserfallen 2004	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci leczenia przewlekłe hemodializami i dializami otrzewnowymi Liczebność populacji: 506	Hemodializa: 0,62 Dializa otrzewnowa: 0,581

Źródło	Metodyka	Badania źródłowe	Metodyka badań źródłowych	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
			Kraj badania: Szwajcaria	
		Lee 2005	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci z niewydolnością nerek Liczebność populacji: 173 Kraj badania: UK	Hemodializa: 0,44 Dializa otrzewnowa: 0,53
		Borowiak 2009	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci leczenia hemodializami, dializami otrzewnowymi lub z prawidłową czynnością nerek Liczebność populacji: 100 Kraj badania: Polska	Hemodializa: 0,52 Dializa otrzewnowa: 0,5
		Yang 2015	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek leczeni dializami Liczebność populacji: 502 Kraj badania: Singapur	Hemodializa: 0,619* Dializa otrzewnowa: 0,591
Wylid 2012	Przeгляд systematyczny. Populacja: populacja z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3, 4 lub 5, przed dializą, poddawana uznanej formie terapii nerkozastępczej lub wspomagającemu leczeniu bez dializ Liczebność populacji: Kraj badania: UK, Kanada	Manns 2002	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek poddawani hemodializom Liczebność populacji: 128 Kraj badania: Kanada	Hemodializa: 0,597*
		Manns 2003	Analiza ekonomiczna Populacja: Liczebność populacji: 151 Kraj badania:	Hemodializa: 0,621* Dializa otrzewnowa: 0,56
		Lee 2005	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci z niewydolnością nerek Liczebność populacji: 173 Kraj badania: UK	Hemodializa: 0,44 Dializa otrzewnowa: 0,53

* dane z badań źródłowych, w których nie zastosowano zaokrąglenia do 2. miejsca po przecinku

Wartość użyteczności związana z transplantacjami

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań użyteczności dotyczących wpływu transplantacji na wartość użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

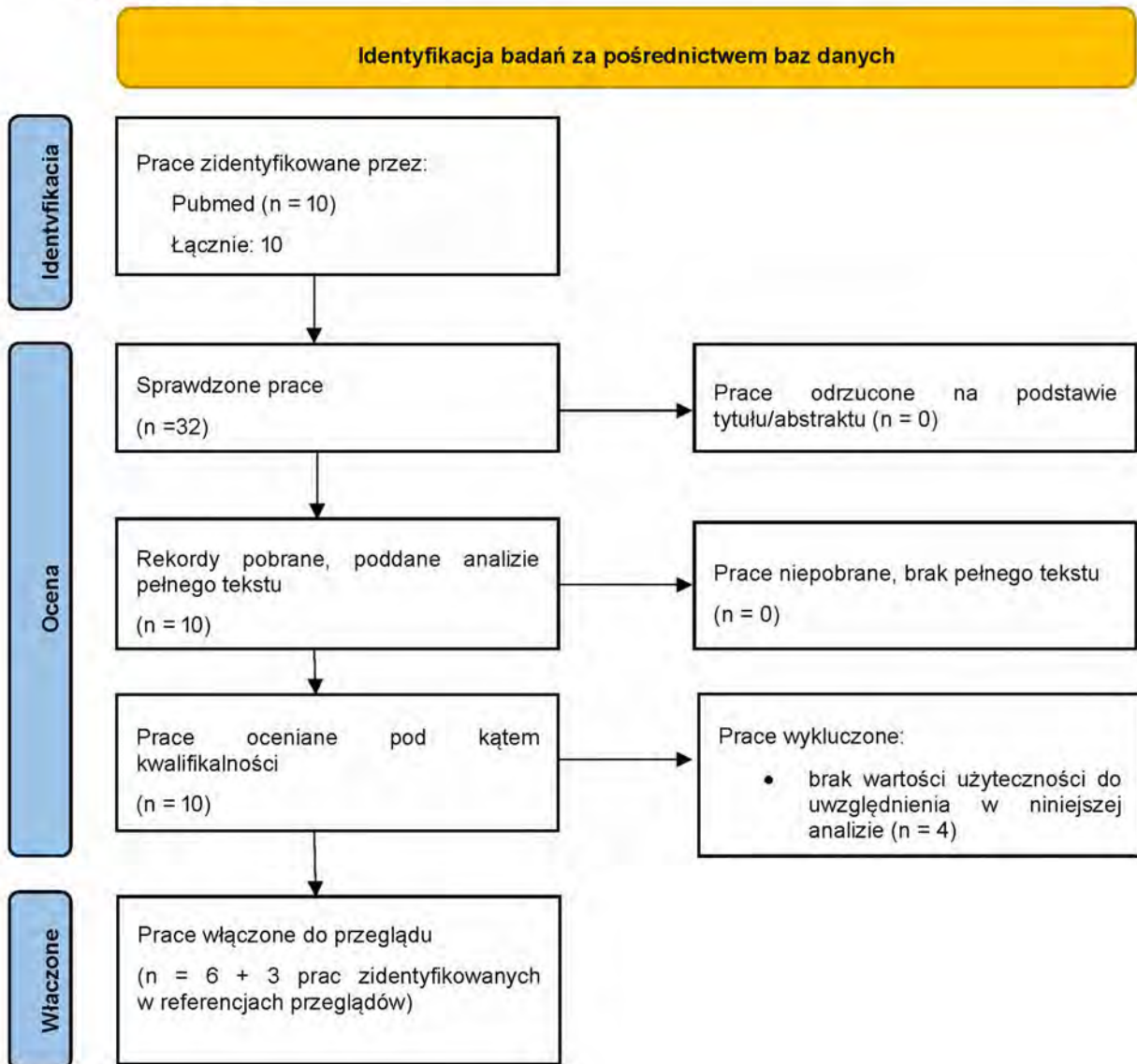
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Kidney Transplantation [MeSH Terms]	106 628
#2	Kidney Transplantation [Text Word]	114 607
#3	#1 OR #2	114 607
#4	Euroqol [Text Word]	8 694
#5	EQ-5D [Text Word]	13 357
#6	Utilities [Text Word]	9 830
#7	Utility [Text Word]	272 234
#8	#4 OR #5	17 189
#9	#6 OR #7	278 601
#10	#3 AND #8 AND #9	10

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 10 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie wszystkie prace zostały wytypowane do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 9 prac (6 zidentyfikowanych w trakcie przeglądu oraz 3 dodatkowo zidentyfikowane po referencjach).

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 13.

Rys. 13 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dotyczącego wpływu transplantacji na wartość użyteczności.



W poniższej tabeli zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Li 2017	Li B, Cairns JA, Draper H, Dudley C, Forsythe JL, Johnson RJ, Metcalfe W, Oniscu GC, Ravanan R, Robb ML, Roderick P, Tomson CR, Watson CJE, Bradley JA. Estimating Health-State Utility Values in Kidney Transplant Recipients and Waiting-List Patients Using the EQ-5D-5L. Value Health. 2017 Jul-Aug;20(7):976-984.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Hosseini 2017	Hosseini K, Omorou AY, Hubert J, Nguenon Sime W, Ladrière M, Guillemain F. Nephrectomy Complication Is a Risk Factor of Clinically Meaningful Decrease in Health Utility among Living Kidney Donors. Value Health. 2017 Dec;20(10):1376-1382.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie. Publikacja dotyczy dawców organu do przeszczepu.
Zhang 2021	Zhang J, Dewitt B, Tang E, Breitner D, Saqib M, Li D, Siddiqui R, Edwards N, Peipert JD, Hays RD, Hanmer J, Mucsi I. Evaluation of PROMIS Preference Scoring System (PROPr) in Patients Undergoing Hemodialysis or Kidney Transplant. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Sep;16(9):1328-1336.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Yousefi 2024	Yousefi M, Rezaei S, Hajebrahimi S, Falsafi N, Keshvari-Shad F. Peritoneal dialysis vs. hemodialysis among patients with end-stage renal disease in Iran: which is more cost-effective? BMC Nephrol. 2024 Mar 6;25(1):85. doi: 10.1186/s12882-024-03530-0. PMID: 38448887.	W publikacji brak jest wartości użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano 6 prac, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Dodatkowo w ramach przeglądania jednej z prac stanowiącej przegląd systematyczny (Wyld 2012) zidentyfikowano 3 prace, które również włączono do niniejszej analizy. W zidentyfikowanych badaniach raportowano wartości użyteczności związane z transplantacją nerek - stanem definiowanym w modelu ekonomicznym. Wartości użyteczności szacowano w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L.

W Tab. 51 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę.

Tab. 51. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - wpływ transplantacji na wartość użyteczności.

Źródło	Metodyka	Badanie źródłowe	Wartości użyteczności wykorzystane w analizie
Cleemput 2004	Analiza oparta na danych z przekrojowego badania opisowego Populacja: Pacjenci po leczeniu immunosupresyjnym opartym na takrolimusie po przeszczepieniu nerki Liczoność populacji: 350 Kraj badania: Belgia, Holandia		Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,73
Dukes 2013	Przekrojowe badanie Populacja: biorcy przeszczepu nerki Liczoność populacji: 200 (w tym 117 bez cukrzycy) Kraj badania: Stany Zjednoczone		Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,86*
Hiragi 2019	Przekrojowe badanie obserwacyjne Populacja: dawcy i biorcy pooperacyjni oraz kandydaci na dawców i biorców przeszczepu nerki Liczoność populacji: 210 (w tym 67 biorców) Kraj badania: Japonia		Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,89**

Neri 2012	Wtórna analiza istniejących danych zebranych z dwóch badań przekrojowych Populacja: Pacjenci po przeszczepie nerki Liczebność populacji: 281 Kraj badania: Stany Zjednoczone, Wielka Brytania	Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: Populacja z USA: 0,821*** Populacja z UK: 0,532***	
Neri 2011	Przekrojowe badanie Populacja: Pacjenci po przeszczepie nerki Liczebność populacji: 385 Kraj badania: Stany Zjednoczone	Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,87	
Wyld 2012	Przegląd systematyczny Populacja: pacjenci z przewlekłą chorobą nerek Kraj badań uwzględnionych w przeglądzie w zakresie transplantacji: Wielka Brytania, Kanada	Lee 2005 Badanie przekrojowe Populacja: pacjenci z niewydolnością nerek Liczebność populacji: 416 (w tym 209 po przeszczepie nerek) Kraj badania: Wielka Brytania	Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,71
		Manns 2003 Analiza ekonomiczna Populacja: pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek Liczebność populacji: n.d. Kraj analizy: Kanada	Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,816 [†]
		Manns 2007 Analiza ekonomiczna Populacja: pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek Liczebność populacji: n.d. Kraj analizy: Kanada	Średnia wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,816 (pokrywa się z danymi z Manns 2003) Alternatywna wartość użyteczności pacjentów po transplantacji nerek: 0,77 [†]

*wartość raportowana dla pacjentów bez cukrzycy;

**wartość raportowana dla biorcy przeszczepu nerek;

***wartość wyliczona jako średnia wartości użyteczności dla poszczególnych stadiów CKD ważona udziałem poszczególnych stadiów CKD wśród całkowitej populacji badania;

[†] wartości nie pojawiały się bezpośrednio w przeglądzie Wyld 2012; dane zidentyfikowano w ramach przeglądania prac uwzględnionych w przeglądzie Wyld 2012 dla dializ.

Dekrement użyteczności związany z zaćmą

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 52.

Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Cataract [MeSH Terms]	33 523
#2	Cataract [Text Word]	75 035
#3	#1 OR #2	75 221
#4	Euroqol [Text Word]	8 694
#5	EQ-5D [Text Word]	13 357
#6	disutility [Text Word]	552
#7	disutilities [Text Word]	183
#8	#4 OR #5	17 189
#9	#6 OR #7	683
#10	#3 AND #8 AND #9	0

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych nie znaleziono żadnych prac zgodnych z tematem opracowania.

Dekrement użyteczności związany ze złamaniami osteoporotycznymi

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 53.

Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

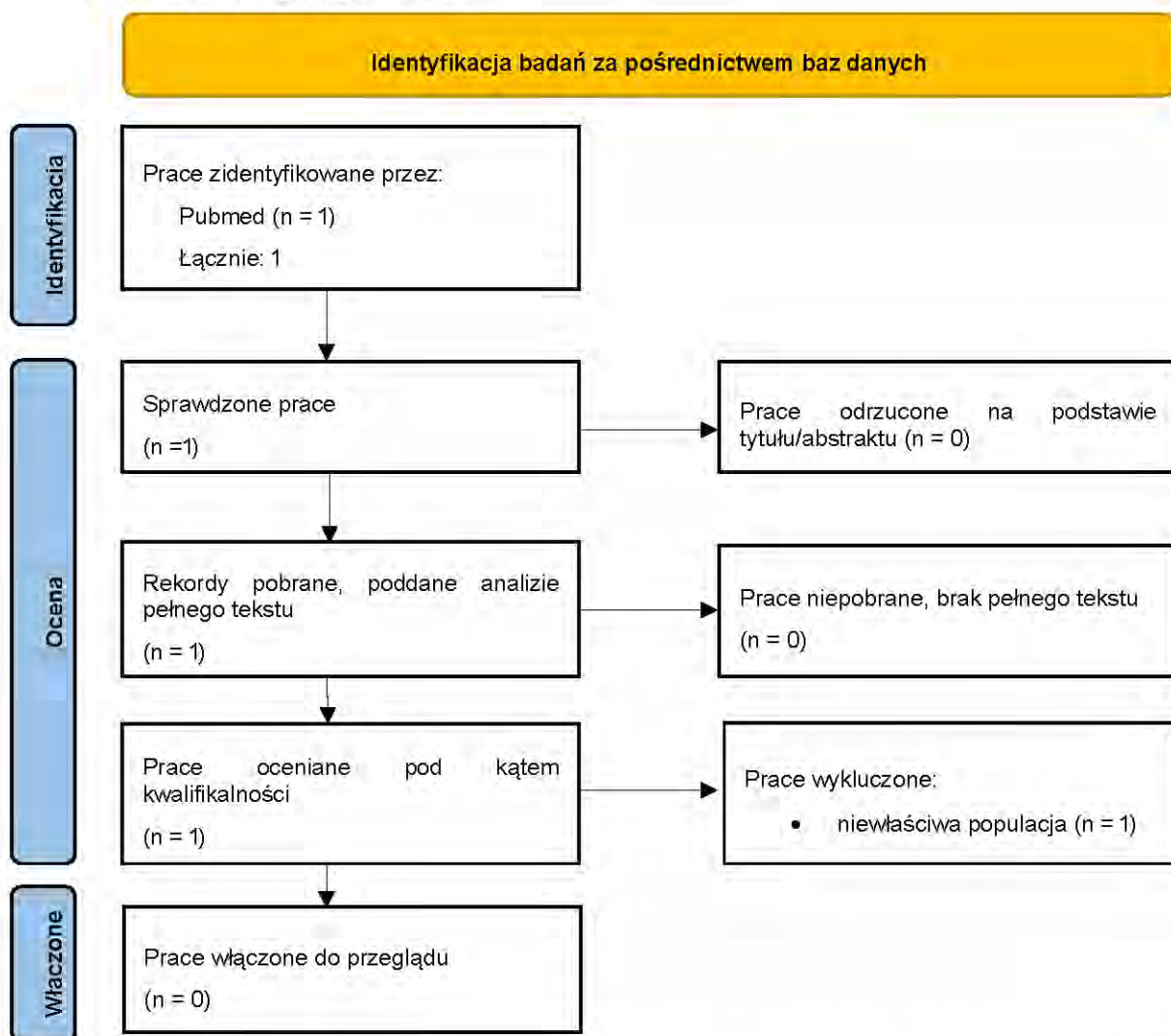
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Osteoporotic Fractures [mesh terms]	8 356
#2	Osteoporotic Fractures [Text Word]	12 859
#3	#1 OR #2	12 859
#4	Euroqol[Text Word]	8 694
#5	EQ-5D[Text Word]	13 357
#6	disutility [Text Word]	552
#7	disutilities [Text Word]	183
#8	#4 OR #5	17 189
#9	#6 OR #7	683
#10	#3 AND #8 AND #9	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 1 artykuł został wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 1 praca została wytypowana do weryfikacji w oparciu o pełny tekst. Do analizy nie włączono żadnej pracy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 14.

Rys. 14 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.



W poniższej Tab. 54 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dekrementów użyteczności.

Tab. 54. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Lesnyak 2020	Lesnyak O, Svedbom A, Belova K, Dobrovolskaya O, Ershova O, Golubev G, Grebenshikov V, Ivanov S, Kochish A, Menshikova L, Nikitinskaya O, Nurligayonov R, Solodovnikov A, Toroptsova N, Varavko J, Zotkin E, Borgstrom F, Kanis JA. Quality of life after fragility fracture in the Russian Federation: results from the Russian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (ICUROS). Arch Osteoporos. 2020 Mar 2;15(1):37.	Niewłaściwa populacja: pacjenci powyżej 50. roku życia.

Dekrement użyteczności związany z przewlekłą chorobą nerek

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 55.

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

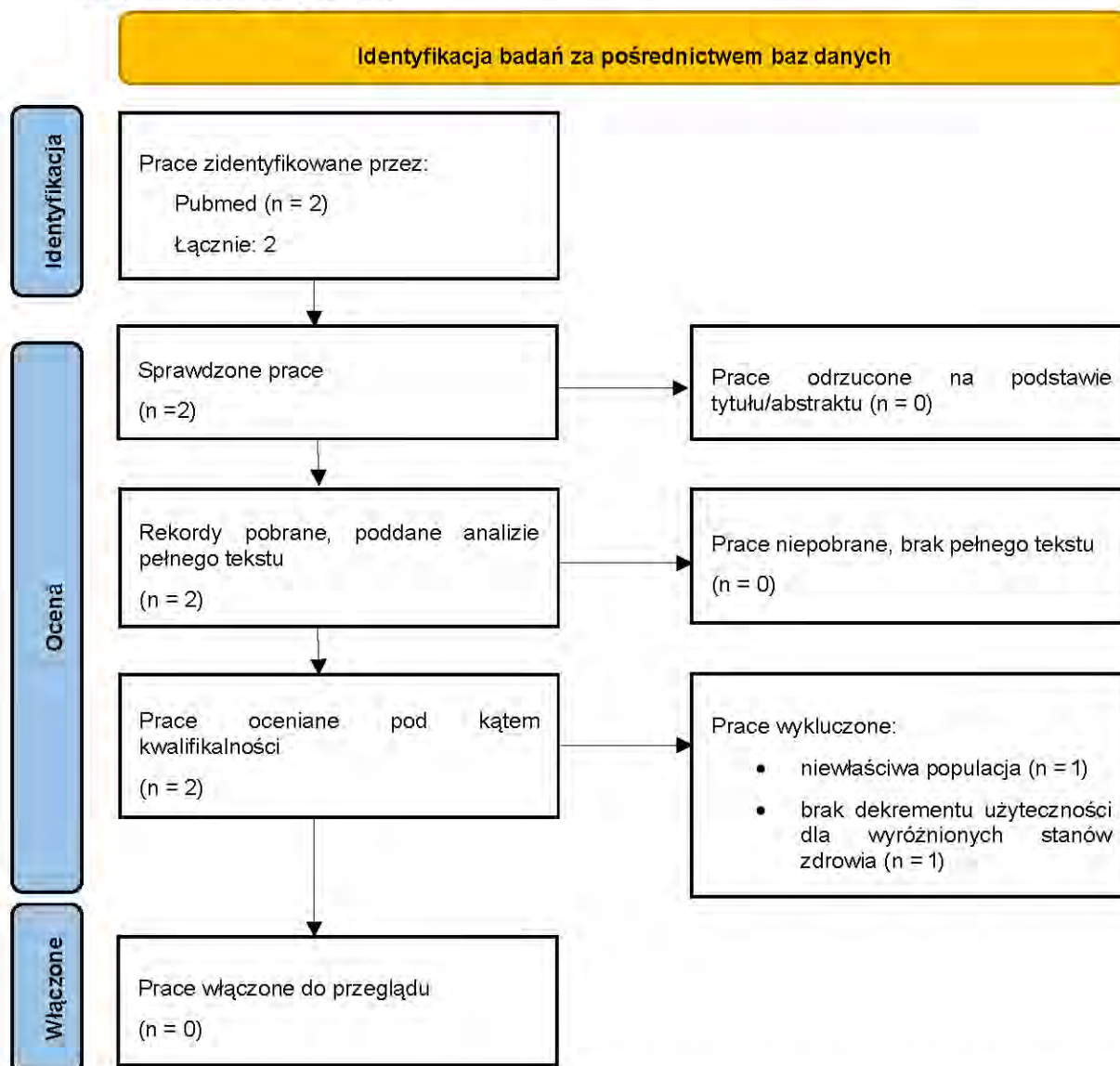
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Renal Insufficiency, Chronic [mesh terms]	137 589
#2	Renal Insufficiency, Chronic [Text Word]	38 454
#3	#1 OR #2	137 786
#4	Euroqol[Text Word]	8 694
#5	EQ-5D[Text Word]	13 357
#6	disutility [Text Word]	552
#7	disutilities [Text Word]	183
#8	#4 OR #5	17 189
#9	#6 OR #7	683
#10	#3 AND #8 AND #9	2

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 2 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 2 prace zostały wytypowane do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy nie włączono żadnej pracy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 15.

Rys. 15 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.



W Tab. 56 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dekrementów użyteczności.

Tab. 56. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Kennedy-Martin 2015	Kennedy-Martin T, Paczkowski R, Rayner S. Utility values in diabetic kidney disease: a literature review. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015;31(7):1271-82.	Niewłaściwa populacja: cukrzycowa choroba nerek
Rajan 2013	Rajan M, Lai KC, Tseng CL, Qian S, Selim A, Kazis L, Pogach L, Sinha A. Estimating utilities for chronic kidney disease, using SF-36 and SF-12-based measures: challenges in a population of veterans with diabetes. <i>Qual Life Res.</i> 2013 Feb;22(1):53-64.	W publikacji brak jest dekrementu użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.

Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (poszukiwano dekrementów użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, udarem mózgu i chorobą niedokrwienną serca;
- dekrementy użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 57.

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

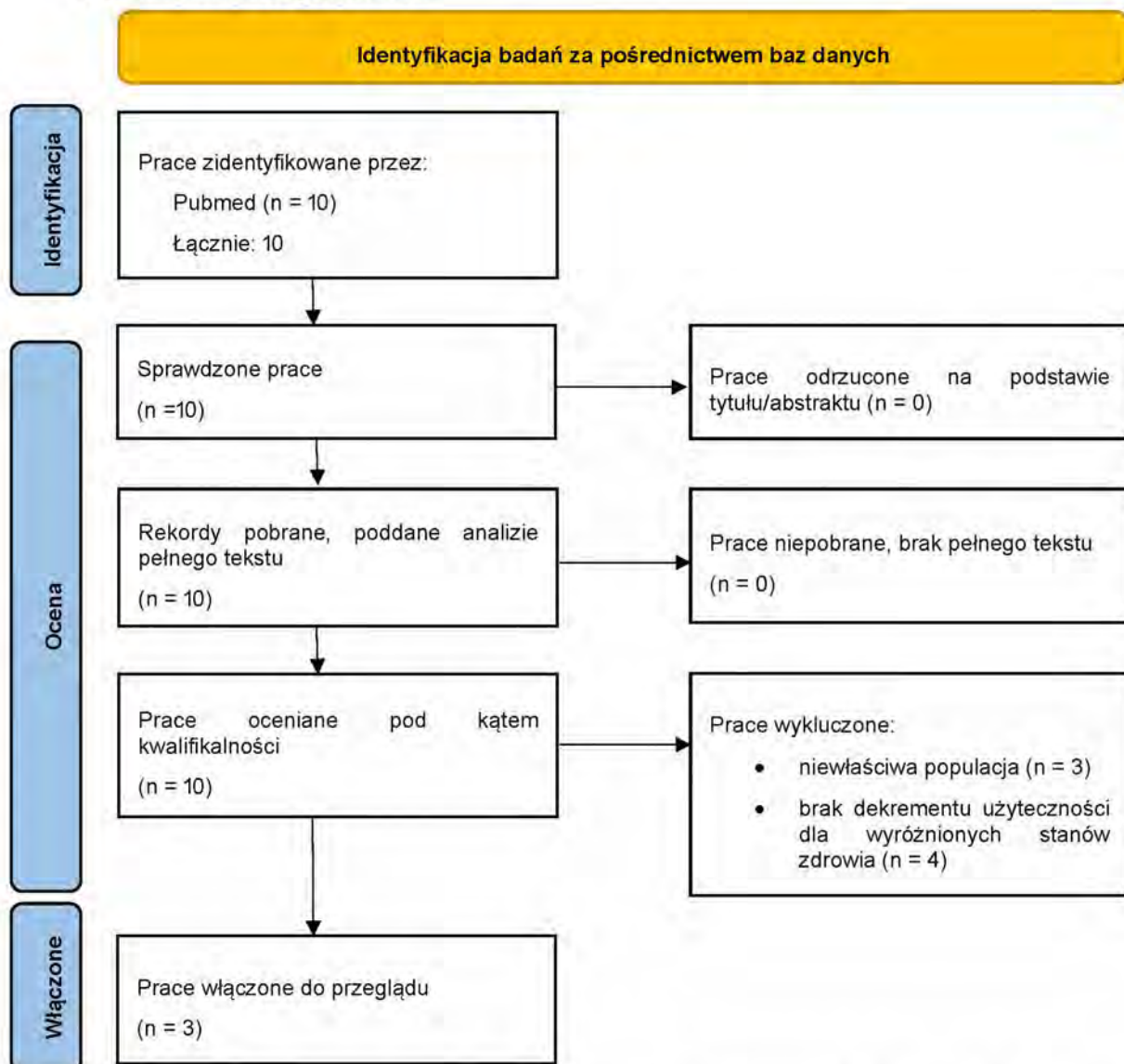
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Stroke [mesh terms]	179 376
#2	Stroke [text word]	387 822
#3	#1 OR #2	411 481
#4	Hypertension [mesh terms]	322 775
#5	Hypertension [text word]	578 970
#6	#4 OR #5	579 101
#7	Coronary Disease [mesh terms]	239 203
#8	Coronary Disease [text word]	142 388
#9	#7 OR #8	245 159
#10	Euroqol[Text Word]	8 694
#11	EQ-5D[Text Word]	13 357
#12	disutility [Text Word]	552
#13	disutilities [Text Word]	183
#14	#3 OR #6 OR #9	1 158 591
#15	#10 OR #11	17 189
#16	#12 OR #13	683

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 10 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 10 prac zostało wytypowanych do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 3 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 16.

Rys. 16 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.



W poniższej Tab. 58 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dekrementu użyteczności.

Tab. 58. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Davies 2018	Davies EW, Llewellyn S, Beaudet A, Kosmas CE, Gin-Sing W, Doll HA. Elicitation of health state utilities associated with the mode of administration of drugs acting on the prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2018 Jun 21;12:1079-1088.	W publikacji brak jest dekrementu użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Dewilde 2019	Dewilde S, Annemans L, Lloyd A, Peeters A, Hemelsoet D, Vandermeeren Y, Desfontaines P, Brouns R, Vanhooren G, Cras P, Michielsens B, Redondo P, Thijs V. The combined impact of dependency on caregivers, disability, and coping strategy on quality of life after ischemic stroke. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2019 Feb 7;17(1):31.	W publikacji brak jest dekrementu użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Hayes 2016	Hayes A, Arima H, Woodward M, Chalmers J, Poulter N, Hamet P, Clarke P. Changes in Quality of Life Associated with Complications of Diabetes: Results from the ADVANCE Study. <i>Value Health</i> . 2016 Jan;19(1):36-41.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z powikłaniami po cukrzycy.
O'Reilly 2011	O'Reilly DJ, Xie F, Pullenayegum E, Gerstein HC, Greb J, Blackhouse GK, Tarride JE, Bowen J, Goeree RA. Estimation of the impact of diabetes-related complications on health utilities for patients with type 2 diabetes in Ontario, Canada. <i>Qual Life Res</i> . 2011 Aug;20(6):939-43.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z powikłaniami po cukrzycy.
Wittenberg 2013	Wittenberg E, Prosser LA. Disutility of illness for caregivers and families: a systematic review of the literature. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2013 Jun;31(6):489-500.	W publikacji brak jest dekrementu użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie.
Yfantopoulos 2020	Yfantopoulos J, Chantzaras A. Health-related quality of life and health utilities in insulin-treated type 2 diabetes: the impact of related comorbidities/complications. <i>Eur J Health Econ</i> . 2020 Jul;21(5):729-743.	Niewłaściwa populacja: pacjenci z powikłaniami po cukrzycy.
Tank 2023	Tank A, Johnston SC, Jain R, Amarenco P, Mellström C, Rikner K, Denison H, Ladenvall P, Knutsson M, Himmelmann A, Evans SR, James S, Molina CA, Wang Y, Ouwens M. Cost-effectiveness of ticagrelor plus aspirin versus aspirin in acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: an economic evaluation of the THALES trial. <i>BMJ Neurol Open</i> . 2023 Aug 24;5(2):e000478. doi: 10.1136/bmjno-2023-000478. PMID: 37637218; PMCID: PMC10450137.	W publikacji brak jest dekrementu użyteczności do uwzględnienia w niniejszej analizie. Badanie dotyczy efektywności kosztowej tikagreloru z aspiryną w przy udarze niedokrwionym.

W Tab. 59 poniżej zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań wtórnych dekrementu użyteczności.

Tab. 59. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Kod badania	Publikacja
Arrospide 2019	Arrospide A, Machón M, Ramos-Goñi JM, Ibarrondo O, Mar J. Inequalities in health-related quality of life according to age, gender, educational level, social class, body mass index and chronic diseases using the Spanish value set for Euroqol 5D-5L questionnaire. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2019 Apr 18;17(1):69.
Shiroiwa 2021	Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. <i>Value Health</i> . 2021 Aug;24(8):1193-1202.
Wang 2014	Wang X, Lamoureux E, Zheng Y, Ang M, Wong TY, Luo N. Health burden associated with visual impairment in Singapore: the Singapore epidemiology of eye disease study. <i>Ophthalmology</i> . 2014 Sep;121(9):1837-42.

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano trzy prace, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Raportowano dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi. Dekrement użyteczności szacowano w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L.

W Tab. 60 podsumowano dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę.

Tab. 60. Dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.

Źródło	Metodyka	Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie
Arrospide 2019	Badanie przekrojowe. Populacja: wyselekcjonowana losowo populacja powyżej 15 roku życia. Liczebność populacji: 1878 Kraj badania: Hiszpania	Zawał mięśnia sercowego: - 0,0527 Udar mózgu: -0,1716 Inne choroby serca: -0,0712
Shiroiwa 2021	Badanie przekrojowe. Populacja: wyselekcjonowana losowo populacja powyżej 15 roku życia. Liczebność populacji: 1203 Kraj badania: Japonia	Nadciśnienie: -0,005 Udar mózgu: -0,265 Zawał mięśnia sercowego: -0,073 Inne choroby serca: -0,054
Wang 2014	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci z wadą wzroku. Liczebność populacji: 6171 Kraj badania: Singapur	Nadciśnienie: Chińczycy: -0,0090 Hindusi: - 0,0105 Malańczycy: - 0,0101 Średnia dla całej populacja: -0,00987

Dekrement użyteczności związany z infekcjami

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z infekcjami (poszukiwano dekrementów użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z infekcjami dolnych/górnych dróg oddechowych, infekcjami żołądkowo-jelitowymi, infekcjami skóry/rany, zakażeniami dróg moczowych;
- dekrementy użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 61.

Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Infections [mesh terms]	3 139 746
#2	Infections [text word]	1 532 014

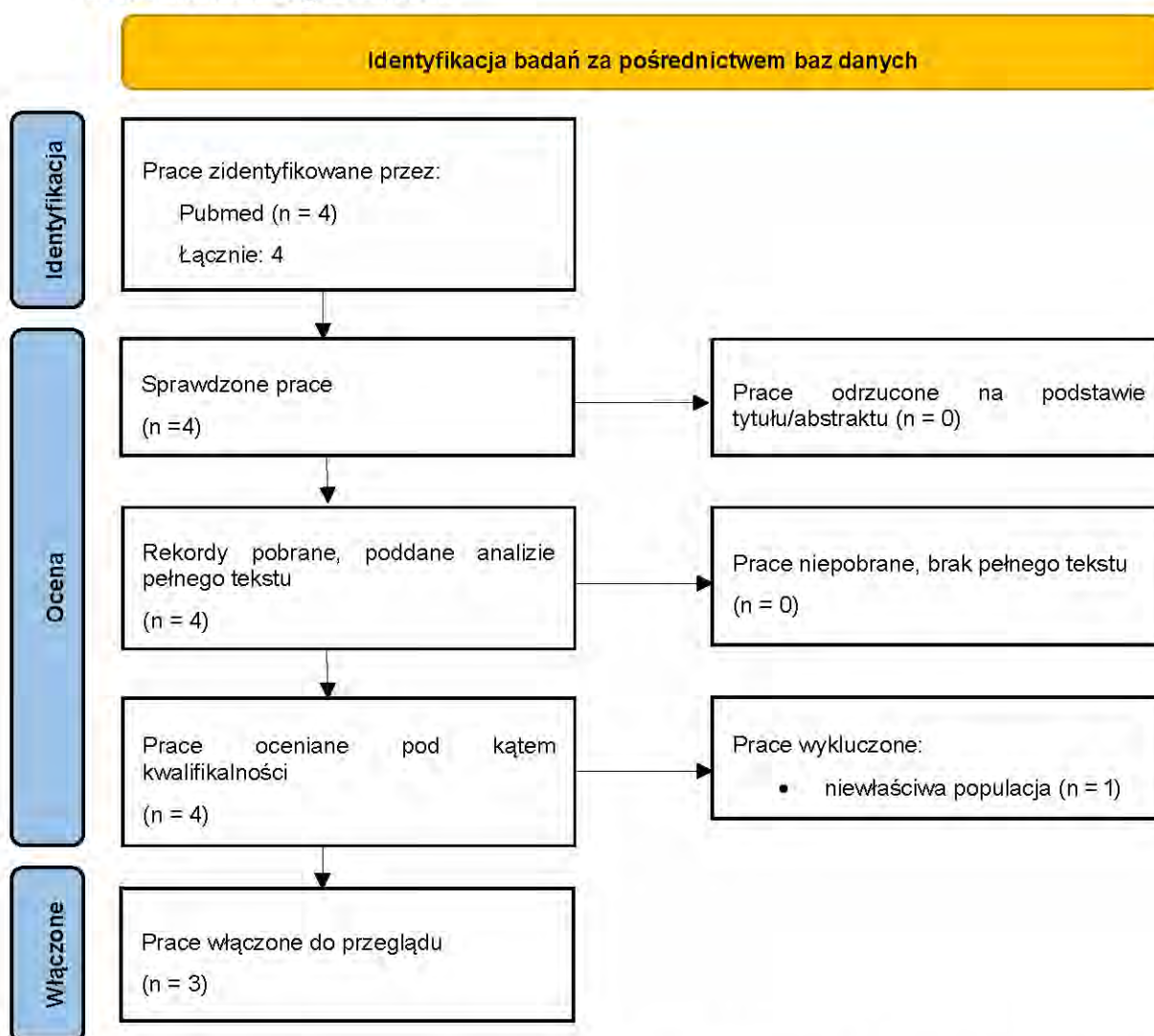
#3	#1 OR #2	3 393 405
#4	Respiratory Tract Infections [mesh terms]	643 875
#5	Respiratory Tract Infections [text word]	53 047
#6	#4 OR #5	651 396
#7	Urinary Tract Infections [mesh terms]	51 419
#8	Urinary Tract Infections [text word]	55 763
#9	#7 OR #8	63 413
#10	Skin Diseases, Infectious [mesh terms]	128 798
#11	Skin Diseases, Infectious [text word]	5 788
#12	#10 OR #11	128 813
#13	Gastrointestinal infection [text word]	1 233
#14	#6 OR #9 OR #12 OR #13	832 167
#15	Euroqol[Text Word]	8 694
#16	EQ-5D[Text Word]	13 357
#17	#15 OR #16	17 189
#18	disutility[Text Word]	552
#19	disutilities[Text Word]	183
#20	#18 OR #19	683
#21	#3 AND #14 AND #17 AND #20	4

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 4 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 4 prace zostały wytypowane do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 3 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 17.

Rys. 17 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.



W poniższej Tab. 62 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dekrementu użyteczności.

Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Kim 2021	Kim SH, Lee H, Kim Y. Health-related quality of life after pulmonary tuberculosis in South Korea: analysis from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey between 2010 and 2018. Health Qual Life Outcomes. 2021 Aug 9;19(1):195.	Niewłaściwa populacja - publikacja dotyczy pacjentów powyżej 40 r.ż.

W Tab. 63 poniżej zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań wtórnych dekrementu użyteczności.

Tab. 63. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcjami.

Kod badania	Publikacja
-------------	------------

Riis 2016	Riis PT, Vinding GR, Ring HC, Jemec GB. Disability in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study Using EuroQoL-5D. Acta Derm Venereol. 2016 Feb;96(2):222-6.
Woodhall 2011	Woodhall SC, Jit M, Soldan K, Kinghorn G, Gilson R, Nathan M, Ross JD, Lacey CJ; QOLIGEN study group. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. Sex Transm Infect. 2011 Oct;87(6):458-63.
Hollmann 2013	Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. PLoS One. 2013;8(3):e60477.

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano trzy prace, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. Raportowano dekrement użyteczności związany z infekcjami. Dekrement użyteczności szacowano w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-5L.

W Tab. 64 podsumowano dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę.

Tab. 64. Dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z infekcjami.

Źródło	Metodyka	Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie
Riis 2016	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci z trądzikiem odwróconym Liczebność populacji: 294 Kraj badania: Dania	Infekcje skóry: Trądzik odwrócony: -0,182*
Woodhall 2011	Przekrojowe badanie ankietowe. Populacja: pacjenci z brodawkami na narządach płciowych Liczebność populacji: 895 Kraj badania: UK	Infekcje skóry: Brodawki na narządach płciowych: -0,056
Hollmann 2013	Badanie podłużne. Populacja: pacjenci hospitalizowani i ambulatoryjni podczas grypy Liczebność populacji: 995 Kraj badania: Hiszpania	Infekcje dróg oddechowych: Grypa: pacjenci hospitalizowani: -0,58* pacjenci ambulatoryjni: -0,43* Średnia dla całej populacji: -0,505

*dekrement wyliczony ze średnich wartości użyteczności znajdujących się w publikacji

Dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z zapaleniem płuc (poszukiwano dekrementów użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc;
- dekrementy użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;

- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższej Tab. 65.

Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

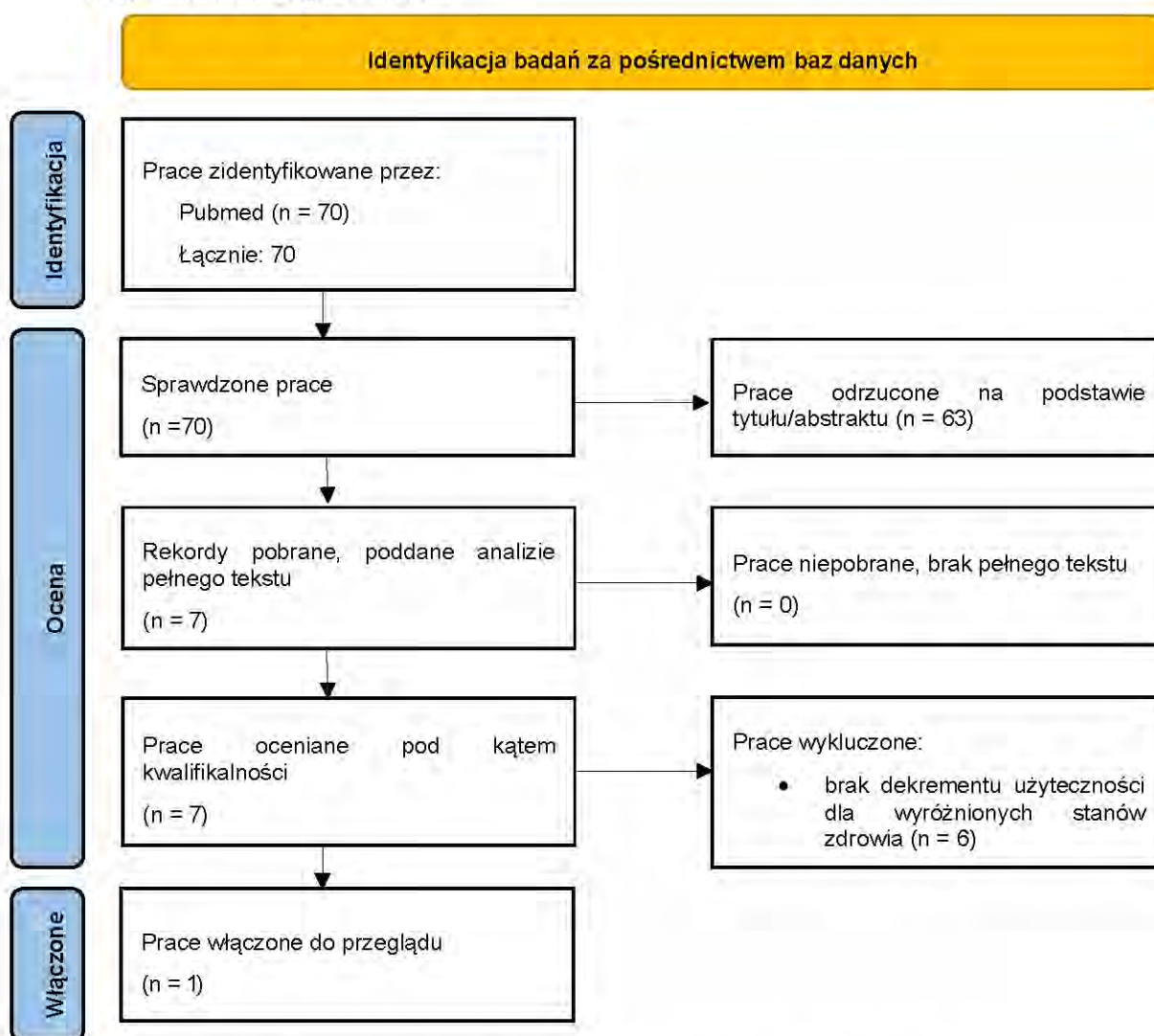
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pneumonia [mesh terms]	358 384
#2	Pneumonia [text word]	233 584
#3	#1 OR #2	445 900
#4	Euroqol[Text Word]	8 698
#5	EQ-5D[Text Word]	13 365
#6	#4 OR #5	17 199
#7	utility	4 463 121
#8	utilities	4 463 121
#9	#7 OR #8	4 463 121
#10	difference	6 905 367
#11	#9 AND #10	1 078 756
#12	#3 AND #6 AND #11	70

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 70 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Po wstępnej analizie 7 prac zostało wytypowanych do weryfikacji w oparciu o pełne teksty. Do analizy włączono 1 pracę.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 18.

Rys. 18 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.



W poniższej Tab. 66 zestawiono prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dekrementu użyteczności.

Tab. 66. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
Asimakos 2023	Asimakos A, Spetsioti S, Mavronasou A, Gounopoulos P, Sioussioura D, Dima E, Gianniou N, Sigala I, Zakynthinos G, Kotanidou A, Vogiatzis I, Katsaounou P. Additive benefit of rehabilitation on physical status, symptoms and mental health after hospitalisation for severe COVID-19 pneumonia. <i>BMJ Open Respir Res.</i> 2023 Jun; 10(1):e001377. doi: 10.1136/bmjresp-2022-001377. PMID: 37385736; PMCID: PMC10314701.	Brak poszukiwanych wartości dekrementu użyteczności. Analiza prospektywna.
Sun 2023	Sun L, Wang C, Zhang M, Li X, Zhao B. The Surgical Timing and Prognoses of Elderly Patients with Hip Fractures: A Retrospective Analysis. <i>Clin Interv Aging.</i> 2023 Jun 2; 18:891-899. doi: 10.2147/CIA.S408903. PMID: 37287528; PMCID: PMC10243344.	Brak poszukiwanych wartości dekrementu użyteczności. Publikacja dotyczy złamania biodra. Analiza retrospektywna.

Shulgina 2013	Shulgina L, Cahn AP, Chilvers ER, Parfrey H, Clark AB, Wilson EC, Twentymen OP, Davison AG, Curtin JJ, Crawford MB, Wilson AM. Treating idiopathic pulmonary fibrosis with the addition of co-trimoxazole: a randomised controlled trial. <i>Thorax</i> . 2013 Feb;68(2):155-62.	Brak poszukiwanych wartości dekrementu użyteczności.
Andrade 2018	Andrade LF, Saba G, Ricard JD, Messika J, Gaillat J, Bonnin P, Chidiac C, Illes HG, Laurichesse H, Detoumay B, Petitpretz P, de Pourville G. Health related quality of life in patients with community-acquired pneumococcal pneumonia in France. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2018 Feb 2;16(1):28	Brak poszukiwanych wartości dekrementu użyteczności.
Levorato 2017	Levorato S, Bocci G, Troiano G, Messina G, Nante N. Health status of homeless persons: a pilot study in the Padua municipal dorm. <i>Ann Ig</i> . 2017 Jan-Feb;29(1):54-62	Brak poszukiwanych wartości dekrementu użyteczności.
Honselmann 2015	Honselmann KC, Buthut F, Heuwer B, Karadag S, Sayk F, Kurowski V, Thiele H, Droemann D, Wolfrum S. Long-term mortality and quality of life in intensive care patients treated for pneumonia and/or sepsis: Predictors of mortality and quality of life in patients with sepsis/pneumonia. <i>J Crit Care</i> . 2015 Aug;30(4):721-6.	Brak poszukiwanych wartości dekrementu użyteczności.

W Tab. 67 poniżej zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań wtórnych dekrementu użyteczności.

Tab. 67. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z zapaleniem płuc.

Kod badania	Publikacja
Mangen 2017	Mangen MJ, Huijts SM, Bonten MJ, de Wit GA. The impact of community-acquired pneumonia on the health-related quality-of-life in elderly. <i>BMC Infect Dis</i> . 2017 Mar 14;17(1):208

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano jedną pracę, która spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy. Raportowano dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc. Dekrement użyteczności szacowano w oparciu o kwestionariusz EQ-5D-3L.

W Tab. 68 podsumowano dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę.

Tab. 68. Dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc.

Źródło	Metodyka	Dekrementy użyteczności wykorzystane w analizie
Mangen 2017	Badanie przekrojowe. Populacja: pacjenci z zapaleniem płuc Liczoność populacji: 562 Kraj badania: Holandia	Wartość użyteczności przed wystąpieniem choroby: 0,81 Wartość użyteczności przy przyjęciu do szpitala: 0,23 Różnica: 0,58

Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania awakopanu z kosztami i efektami stosowania standardowej opieki medycznej. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne, lub same koszty stosowania awakopanu z kosztami i efektami uwzględnionej technologii opcjonalnej, tj. standardowej opieki medycznej;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (wyszukiwania nie ograniczono pod względem wskazania);
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Tavneos[tw]	7
#2	Avacopan[tw]	144
#3	CCX168[tw]	17
#4	#1 OR #2 OR #3	149
#5	Economics [MeSH]	671 485

#6	Economic* [Text Word]	817 124
#7	cost [Text Word]	687 752
#8	#5 OR #6 OR #7	1 501 099
#9	#4 AND #8	4

Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 07.03.2024.

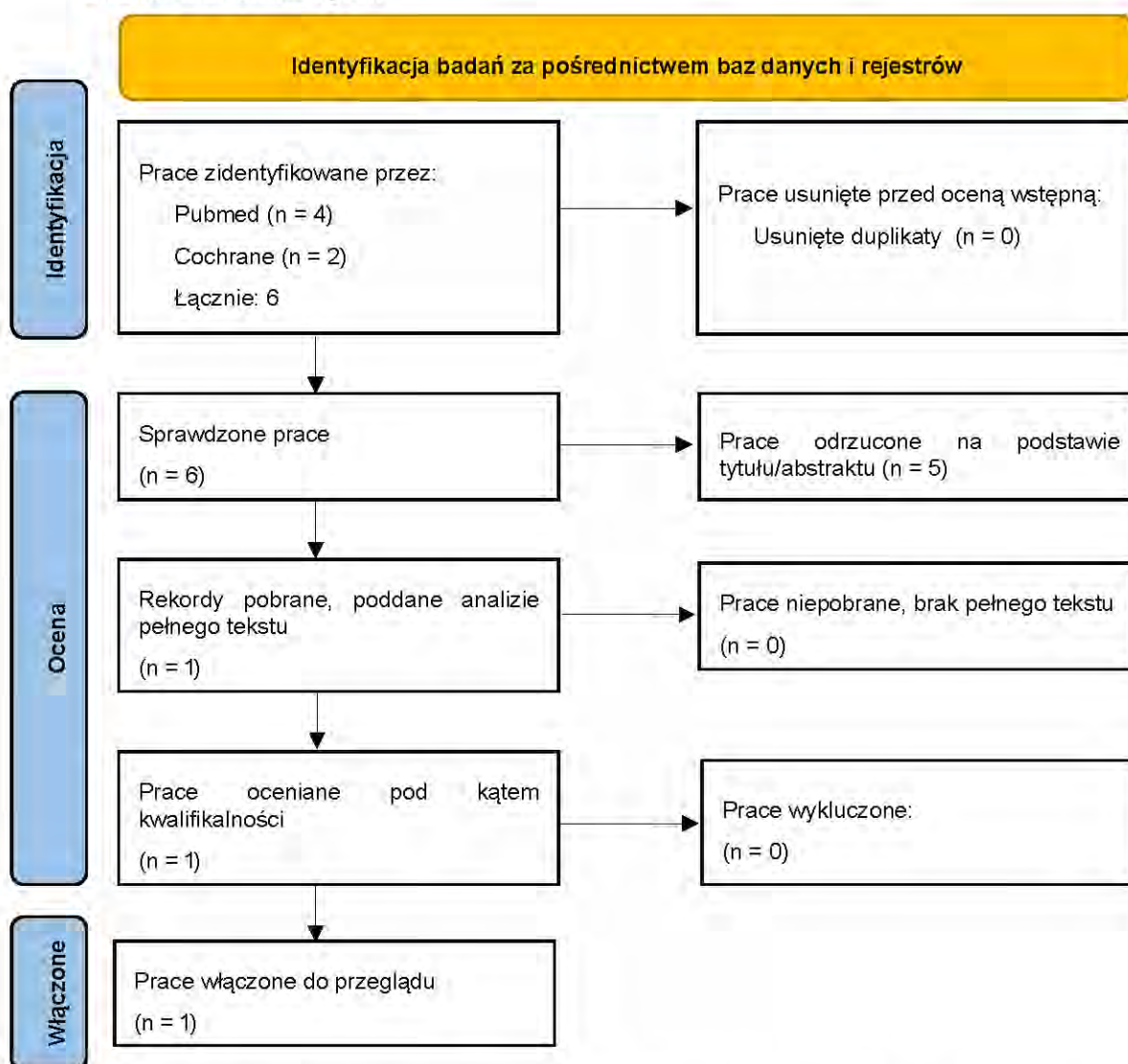
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Tavneos	1
#2	Avacopan	53
#3	CCX168	32
#4	#1 OR #2 OR #3	73
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	19 957
#6	Economic*	42 319
#7	cost*	105 085
#8	#5 OR #6 OR #7	122 362
#9	#4 AND #8	2

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 6 artykułów zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 badanie, które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy. W celu identyfikacji analiz ekonomicznych, w których oceniano awakopan we wnioskowanym wskazaniu, przeszukano również strony internetowe agencji zrzeszonych w INAHTA (*The International Network of Agencies for Health Technology Assessment in Health*), tj. innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia, (poszukiwano jedynie raportów opublikowanych w języku angielskim).

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 19.

Rys. 19 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W poniższej tabeli zestawiono prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 71. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
NICE 2022	Single Technology Appraisal. Avacopan for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis [ID1581]. Committee Papers
Macía 2024	Macía M, Díaz-Encarnación M, Solans-Laqué R, Mallol EP, Castells AG, Escribano C, de Arellano AR. A projected cost-utility analysis of avacopan for the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Spain. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res</i> , 2024 Feb;24(2):227-235. doi: 10.1080/14737167.2023.2297790. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38126738.

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy - Macía 2024. Dotyczyła ona pacjentów z ciężkim AAV (GPA lub MPA) w Hiszpanii, którzy leczeni byli awakopaniem w skojarzeniu

z cyklofosfamidem/rytuksymabem lub SoC (glikokortykostroidy + CYC/RTX). Analiza opłacalności wykazała, że leczenie interwencją będzie kosztowo efektywniejsze niż komparatorem. Oczekiwano, że leczenie awakopaniem będzie wiązać się z wyższymi kosztami i generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta.

W celu pogłębienia analizy wykonano dodatkowy przegląd stron agencji HTA, w wyniku którego zidentyfikowano jedną analizę, tj. NICE 2022. Populację analizowaną w tej analizie stanowili pacjenci z GPA i MPA. W NICE 2022 autorzy porównali awakopan w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub rytuksymabem vs cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z glikokortykostroidami. Analiza opłacalności wykazała, że leczenie interwencją będzie kosztowo efektywniejsze niż komparatorem. Oczekiwano, że leczenie awakopaniem będzie wiązać się z wyższymi kosztami i generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta. Dokładne dane zostały ukryte w analizie.

W poniższej tabeli podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 72. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Macia 2024	NICE 2022
Wskazanie	Dorośli (≥18 lat) z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym AAV (GPA lub MPA)	Dorośli z GPA i MPA
Kraj	Hiszpania	Wielka Brytania, Francja
Porównanie	Awakopan + cyklofosfamid/rytuksymab vs cyklofosmfamid/rytuksymab + glikokortykosteroidy	Awakopan + cyklofosfamid/rytuksymab vs cyklofosmfamid/rytuksymab + glikokortykosteroidy
Perspektywa	Płatnika publicznego w Hiszpanii	Płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii
Źródło danych klinicznych	Głównie badanie ADVOCATE	Montante, Harland, przeglądy HTA
Stany wyróżnione w modelu	Aktywna choroba, 3 stany remisji, 3 stany nawrotu, ESRD, śmierć	Aktywna choroba, 3 stany remisji, 3 stany nawrotu, ESRD, śmierć
Źródło wartości użyteczności	Badanie ADVOCATE, wartości EQ-5D dla populacji Hiszpanii, NICE	Badanie ADVOCATE i wartości EQ-5D dla populacji Wielkiej Brytanii
Horyzont obserwacji	Dożywotni	40-letni horyzont obserwacji
Długość cyklu	4 tygodnie	4 tygodnie
Wyniki (ICER)	Próg opłacalności w Hiszpanii: 60,000 €/QALY Analiza podstawowa ICER: 45 638 €/QALY Analiza wrażliwości ICER: 45 906 €/QALY	Próg opłacalności w UK: 20 000 - 30 000 £/QALY Analiza podstawowa ICER: 18 537 £/QALY Analiza wrażliwości ICER: 18 909 £/QALY

ICER – inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *Incremental Cost Effectiveness Ratio*); QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Years*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end stage renal disease*); MPA - mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. *microscopic polyangiitis*); GPA - ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. *granulomatosis with polyangiitis*)

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywni	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Populacja	Dorośli pacjenci z nowo zdiagnozowanym lub nawracającym zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilii (ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń lub mikroskopowe zapalenie naczyń)	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3
Komparator	Standard opieki (SoC)	Nie	Komparator zgodny z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Powierzchnia ciała [m ²]	1,92	Nie	Badanie ADVOCATE, rozdział 1.3
Waga [kg]	77,07		
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model Markowa	Nie	Model przekazany przez Wnioskodawcę, rozdział 2.1
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
Zdarzenia niepożądane związane z GC	Odsetek pacjentów doświadczających określonych AE: Ramię awakopanu: <ul style="list-style-type: none"> • AAV - 7,2%; • Zapalenie płuc - 4,8%; • Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń - 3,0%; • Ostre uszkodzenie nerek - 1,8%; • Zakażenie dróg moczowych - 1,8%; • Angina piersiowa - 1,2%; • Niewydolność serca - 1,2%; • Infekcja związana z wszczepionym urządzeniem - 1,2%; • Nadwrażliwość na lek - 1,2%; • Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych - 1,2%; • Nieprawidłowa czynność wątroby - 1,2%; • Hiperglukemia - 1,2%; • Grypa - 1,2%; • Gorączka - 1,2%; • Ostry zawał mięśnia sercowego - 0,6%; • Agranulocytoza - 0,6%; 	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.4.5

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi - 0,6%; • Limfopenia - 0,6%; • Krwotok z pęcherzyków płucnych - 0,6%; • Niedokrwistość - 0,0%; • Odwodnienie - 0,0%; • Biegunka - 0,0%; • Krwawienie z nosa - 0,0%; • Półpasiec - 0,0%; • Zakaźny wysięk opłucnowy - 0,0%; • Polip jelita grubego - 0,0%; • Mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe - 0,0%; • Multipleks mononeuropatii - 0,0%; • Neutropenia - 0,0%; • Bakteryjne zapalenie płuc - 0,0%; • Rak prostaty - 0,0%; • Zatorowość płucna - 0,0%; • Zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym - 0,0%; • Małopłytkowość - 0,0%; • Wymioty - 0,0%; <p>Ramię SoC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AAV - 12,2% • Zapalenie płuc - 3,7%; • Złamaniem naczyń z zapaleniem naczyń - 0,6%; • Ostre uszkodzenie nerek - 0,6%; • Zakażenie dróg moczowych - 1,2%; • Angina piersiowa - 0,0%; • Niewydolność serca - 0,0%; • Infekcja związana z wszczepionym urządzeniem - 0,0%; • Nadwrażliwość na lek - 1,2%; • Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych - 1,8%; • Nieprawidłowa czynność wątroby - 0,0%; • Hiperglikemia - 0,6%; • Grypa - 0,6%; • Gorączka - 1,8%; • Ostry zawał mięśnia sercowego - 1,2%; • Agranulocytoza - 1,2%; • Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi 1,2%; • Limfopenia - 1,8%; • Krwotok z pęcherzyków płucnych -1,2%; • Niedokrwistość - 1,2%; • Odwodnienie - 1,2%; 		

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	<ul style="list-style-type: none"> Biegunka - 1,8%; Krwawienie z nosa - 1,2%; Półpasiec - 1,2%; Zakaźny wysięk opłucnowy - 1,2%; Polip jelita grubego - 1,2%; Mikroskopowe zapalenie wielonaczyniowe - 1,2%; Multipleks mononeuropatii - 1,2%; Neutropenia - 1,2%; Bakteryjne zapalenie płuc - 1,2%; Rak prostaty - 1,2%; Zatorowość płucna - 1,8%; Zakażenie syncytialnym wirusem oddechowym - 1,2%; Małopłytkowość - 1,2%; Wymioty - 1,2%. 		
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	<p>Awakopan:</p> <p>Aktywna choroba - 0,882, Remisja - 0,920, Nawrót - 0,861, ESRD - 0,463.</p> <p>SoC:</p> <p>Aktywna choroba - 0,882, Remisja - 0,920, Nawrót - 0,861, ESRD - 0,463.</p>	Nie	Badanie ADVOCATE; rozdział 2.6.2
Dekrement użyteczności związany ze stanami zdrowia	<p>Aktywna choroba:</p> <ul style="list-style-type: none"> Choroba nerek - 0,053, Choroba kości - 0,001, Choroba oczu - 0,054, Zdarzenia sercowo-naczyniowe - 0,088, Infekcje - 0,248. <p>Follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> Choroba nerek - 0,053, Choroba kości - 0,000, Choroba oczu - 0,000, Zdarzenia sercowo-naczyniowe - 0,049, Infekcje - 0,000. 	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.6.4
Zużycie zasobów i koszty			
% stosowania awakopanu w połączeniu z RTX	50,00%	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Badanie ADVOCATE
% stosowania awakopanu w połączeniu z CYC	50,00%	Nie	Badanie ADVOCATE
Koszty leku	<p>Perspektywa NFZ:</p> <p>Koszt mg substancji czynnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Awakopan - ██████████, 	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.7.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	<ul style="list-style-type: none"> Cyklofosfamid - 0,04 PLN, Rytuksymab - 5,39 PLN, Azatiopryna/Metotreksat - 0,01 PLN, Prednizon/Prednizolon - 0,10 PLN. <p>Perspektywa wspólna: Koszt mg substancji czynnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Awakopan - ██████████, Cyklofosfamid - 0,04 PLN, Rytuksymab - 5,39 PLN, Azatiopryna/Metotreksat - 0,01 PLN, Prednizon/Prednizolon - 0,13 PLN. 		
Koszty podania	Pierwsze podanie - 184,95 PLN Kolejne podania - 184,95 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Załącznik Nr 1k do zarządzenia Nr 76/2024/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 02 sierpnia 2024 r.; współczynnik korygujący
Koszty monitorowania pacjenta i wizyt kontrolnych	Koszt monitorowania i wizyt kontrolnych - 137,67 PLN/cykl	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.7.2.2
Koszty dializ	6 561,57 PLN/cykl	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.7.2.3
Koszt transplantacji nerki, pierwszy rok	6 462,15 PLN/cykl	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.7.2.3
Koszt transplantacji nerki, kolejne lata	Perspektywa NFZ - 1 554,57 PLN/cykl Perspektywa wspólna - 1 645,00 PLN/cykl	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.7.2.3
Koszty zdarzeń niepożądanych	<p>Aktywna choroba:</p> <ul style="list-style-type: none"> Choroba nerek - 577,05 PLN/cykl, Choroba kości - 1,79 PLN/cykl, Choroba oczu - 151,07 PLN/cykl, Zdarzenia sercowo-naczyniowe - 1 013,71 PLN/cykl, Infekcje - 275,99 PLN/cykl. <p>Follow-up:</p> <ul style="list-style-type: none"> Choroba nerek - 577,05 PLN/cykl, Choroba kości - 1,79 PLN/cykl, Choroba oczu - 0 PLN/cykl, Zdarzenia sercowo-naczyniowe - 1 013,71 PLN/cykl, Infekcje - 0 PLN/cykl. 	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.7.2.4

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; SoC – standardowa terapia (ang. *standard of care*); JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów; ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*); AAV – zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA (ang. *(ANCA)-associated vasculitis*)

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie awakopanu + SoC względem standardowej opieki (SoC). Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”, a następnie podpięto w arkuszach „*Cost data*”, „*AE calculations*”. Polskie dane zostały też użyte w arkuszu „*Mortality Table*”. Dodatkowo, w arkuszu „*HRQoL Polska*” wprowadzono dane dotyczące populacji polskiej, które następnie użyto w parametryzacji arkusza „*HRQoL data*”.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze główne, zawierające dane wejściowe oraz podsumowujące wyniki (oznaczone kolorami żółtym, zielonym i niebieskim):
 - *Title, Model assumptions, Model summary* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *Results, Subgroup analysis, Survival curves, Simulated HR, DSA, PSA* – arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki deterministycznej, probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednoczynnikowej analizy wrażliwości – wykres tornado;
 - *Model settings, Clinical data, HRQoL data, Mortality data* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Cost data* – arkusz zawierający podsumowanie danych kosztowych uwzględnionych w modelu;
 - *AE calculations* – arkusz zawierający podsumowanie częstości występowania zdarzeń niepożądanych;
- arkusze z danymi polskimi (oznaczone kolorem różowym):
 - *Dane kosztowe* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w Polsce;
 - *Dane DGL - A* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w wykazie aptecznym;
 - *Dane DGL - PL* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w programach lekowych;
 - *Dane DGL - CH* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w ramach wykazu chemioterapii;
 - *HRQoL Polska* – arkusz zawierający dane HRQoL dotyczące populacji polskiej;

- arkusze obliczeniowe modelu i dodatkowe (oznaczone kolorami fioletowym, czarnym i szarym):
 - *Correlation adjustment* – arkusz zawierający dane i obliczenia dotyczące PSA;
 - *Cell links* – arkusz kontrolny ze wszystkimi definicjami opcji modelu do przeprowadzenia analizy w celu wprowadzenia do selektorów rozwijanych;
 - *Subgroup inputs* - arkusz zawierający dane dotyczące subgrup pacjentów;
 - *Engine AVA, Engine others, Engine AVA+CYC, Engine AVA+RTX, Engine CYC+GC, Engine RTX+GC* – arkusze zawierające obliczenia;
 - *Control* - arkusz kontrolny podsumowujący dane wykorzystane w modelu.

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości umieszczono w arkuszu „PSA”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA w arkuszu „PSA” w komórce D16 należy podać liczbę iteracji (domyślnie 20). Czas takiej analizy to kilkadziesiąt minut.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości umieszczono w arkuszu „DSA”. Czas trwania takiej analizy to około kilku minut.

Aneks 5. Metodyka i wyniki badania ankietowego

Cel i zakres badania

Przeprowadzona ankieta miała na celu zebranie opinii i doświadczeń ekspertów klinicznych dotyczących leczenia dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowatością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń. Odpowiedzi posłużyły do parametryzacji modelu ekonomicznego i analizy wpływu na budżet [BIA Tavneos].

Metodyka

Ankiety w formie pliku Word przedstawiono sześciu ekspertom klinicznym. Byli oni podzieleni w grupy zgodnie ze szpitalem, w którym pracują.

Wyniki (Ekspert I)

POPULACJA W PROGRAMIE LEKOWYM

Która z poniższych populacji powinna być objęta programem lekowym leczenia ciężkiego, aktywnego GPA lub MPA za pomocą awakopanu?

Spśród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Populacja objęta programem lekowym	Odpowiedź
Pacjenci z nawracającą, ciężką, aktywną postacią GPA/MPA (Populacja ograniczona do populacji określonej w programie lekowym B.75)	
Wszyscy pacjenci z ciężką, aktywną postacią GPA/MPA z nawrotem choroby	X (ze względu na refundację)
Wszyscy pacjenci z ciężką, aktywną GPA/MPA z nawrotem choroby + nowo zdiagnozowani	
Inna (proszę opisać)	

PODZIAŁ MIĘDZY RODZAJAMI TERAPII W POPULACJI Z NAWRACAJĄCĄ CHOROBA

Proszę wskazać, jaki odsetek pacjentów z nawracającym GPA lub MPA jest obecnie leczony terapią skojarzoną CYC+GS i RTX+GS.

Proszę pamiętać, że wartości procentowe muszą sumować się do 100%.

Zastosowana terapia	Procent pacjentów
CYC/AZA+GS	50%
RTX+GS	50%

CYC - cyklofosfamid; RTX - rytuksymab; GS - glikokortykosteroidy; AZA - azatiopryna

WIELKOŚĆ KWALIFIKUJĄCEJ SIĘ POPULACJI

Jaka jest szacowana wielkość różnych części populacji docelowej?

Epidemiologia	Wartości	Całkowita liczba pacjentów
Częstość występowania pacjentów z AAV		POLVAS ~1000 pacjentów Efektywnie ~1500 pacjentów

Wskaźnik nawrotów pod wpływem CYC i RTX		200 pacjentów (ciężcy)
Częstość występowania nowo zdiagnozowanych pacjentów		100 pacjentów (ciężcy)

CZAS TRWANIA LECZENIA

Jak długo powinna trwać terapia awakopanem u pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA lub MPA?

Pośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Czas trwania terapii awakopanem	Odpowiedź
6 miesięcy (tylko indukcja)	
6 miesięcy (indukcja) + 6 miesięcy (podtrzymanie)	
6 miesięcy (indukcja) + 12 miesięcy (podtrzymanie)	X lub więcej
Inny (proszę opisać)	

REDUKCJA EGFR ZWIĄZANA Z NAWROTEM CHOROBY

O ile ml/min eGFR pacjenta, u którego wystąpił nawrót choroby, zmniejsza się średnio w stosunku do wartości wyjściowej (przed nawrotem choroby)?

Pośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Zmiana eGFR	Odpowiedź
Mniej niż 10 ml/min	
10 - 20 ml/min	
Więcej niż 10 ml/min	

Wyniki (Ekspert II i II)

POPULACJA W PROGRAMIE LEKOWYM

Która z poniższych populacji powinna być objęta programem lekowym leczenia ciężkiego, aktywnego GPA lub MPA za pomocą awakopanem?

Pośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Populacja objęta programem lekowym	Odpowiedź
Pacjenci z nawracającą, ciężką, aktywną postacią GPA/MPA (Populacja ograniczona do populacji określonej w programie lekowym B.75)	
Wszyscy pacjenci z ciężką, aktywną postacią GPA/MPA z nawrotem choroby	
Wszyscy pacjenci z ciężką, aktywną GPA/MPA z nawrotem choroby + nowo zdiagnozowani	X
Inna (proszę opisać)	

PODZIAŁ MIĘDZY RODZAJAMI TERAPII W POPULACJI Z NAWRACAJĄCĄ CHOROBA

Proszę wskazać, jaki odsetek pacjentów z nawracającym GPA lub MPA jest obecnie leczony terapią skojarzoną CYC+GS i RTX+GS.

Proszę pamiętać, że wartości procentowe muszą sumować się do 100%.

Zastosowana terapia	Procent pacjentów
CYC/AZA+GS	20%

RTX+GS	80%
--------	-----

CYC - cyklofosfamid; RTX - rytuksymab; GS - glikokortykosteroidy; AZA - azatiopryna

WIELKOŚĆ KWALIFIKUJĄCEJ SIĘ POPULACJI

Jaka jest szacowana wielkość różnych części populacji docelowej?

Epidemiologia	Wartości	Całkowita liczba pacjentów
Częstość występowania pacjentów z AAV		
Wskaźnik nawrotów pod wpływem CYC i RTX	Większość pacjentów	
Częstość występowania nowo zdiagnozowanych pacjentów	Nie dużo	

CZAS TRWANIA LECZENIA

Jak długo powinna trwać terapia awakopanem u pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA lub MPA?

Pośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Czas trwania terapii awakopanem	Odpowiedź
6 miesięcy (tylko indukcja)	
6 miesięcy (indukcja) + 6 miesięcy (podtrzymanie)	
6 miesięcy (indukcja) + 12 miesięcy (podtrzymanie)	X (jeśli można uniknąć GC)
Inny (proszę opisać)	Dłużej w razie potrzeby dla niektórych pacjentów

REDUKCJA EGFR ZWIĄZANA Z NAWROTEM CHOROBY

O ile ml/min eGFR pacjenta, u którego wystąpił nawrót choroby, zmniejsza się średnio w stosunku do wartości wyjściowej (przed nawrotem choroby)?

Pośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Zmiana eGFR	Odpowiedź
Mniej niż 10 ml/min	
10 - 20 ml/min	
Więcej niż 10 ml/min	X

Wyniki (Ekspert IV, V i VI)

POPULACJA W PROGRAMIE LEKOWYM

Która z poniższych populacji powinna być objęta programem lekowym leczenia ciężkiego, aktywnego GPA lub MPA za pomocą awakopanem?

Pośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Populacja objęta programem lekowym	Odpowiedź
Pacjenci z nawracającą, ciężką, aktywną postacią GPA/MPA (Populacja ograniczona do populacji określonej w programie lekowym B.75)	
Wszyscy pacjenci z ciężką, aktywną postacią GPA/MPA z nawrotem choroby	X
Wszyscy pacjenci z ciężką, aktywną GPA/MPA z nawrotem choroby + nowo zdiagnozowani	
Inna (proszę opisać)	

PODZIAŁ MIĘDZY RODZAJAMI TERAPII W POPULACJI Z NAWRACAJĄCĄ CHOROBA

Proszę wskazać, jaki odsetek pacjentów z nawracającym GPA lub MPA jest obecnie leczony terapią skojarzoną CYC+GS i RTX+GS.

Proszę pamiętać, że wartości procentowe muszą sumować się do 100%.

Zastosowana terapia	Procent pacjentów
CYC/AZA+GS	90%
RTX+GS	10%

CYC - cyklofosfamid; RTX - rytuksymab; GS - glikokortykosteroidy; AZA - azatiopryna

WIELKOŚĆ KWALIFIKUJĄCEJ SIĘ POPULACJI

Jaka jest szacowana wielkość różnych części populacji docelowej?

Epidemiologia	Wartości	Całkowita liczba pacjentów
Częstość występowania pacjentów z AAV		1200 (wszystkie AAV)
Wskaźnik nawrotów pod wpływem CYC i RTX	10-15 pacjentów/rok w tym szpitalu	300 ciężcy (nie jasne)
Częstość występowania nowo zdiagnozowanych pacjentów	5 pacjentów/rok w tym szpitalu	

CZAS TRWANIA LECZENIA

Jak długo powinna trwać terapia awakopaniem u pacjentów z ciężkim, aktywnym GPA lub MPA?

Spośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Czas trwania terapii awakopaniem	Odpowiedź
6 miesięcy (tylko indukcja)	
6 miesięcy (indukcja) + 6 miesięcy (podtrzymanie)	X
6 miesięcy (indukcja) + 12 miesięcy (podtrzymanie)	
Inny (proszę opisać)	

REDUKCJA EGFR ZWIĄZANA Z NAWROTEM CHOROBY

O ile ml/min eGFR pacjenta, u którego wystąpił nawrót choroby, zmniejsza się średnio w stosunku do wartości wyjściowej (przed nawrotem choroby)?

Spośród proponowanych odpowiedzi proszę wybrać najbardziej odpowiednią.

Zmiana eGFR	Odpowiedź
Mniej niż 10 ml/min	
10 - 20 ml/min	
Więcej niż 10 ml/min	X

Informacja dotycząca konfliktu interesów ankietowanych

Ankieta miała na celu uzyskanie informacji odnośnie do sposobów leczenia MPA oraz GPA w Polsce i nie zawierała pytań, na które odpowiedzi mogły być zmienione przez konflikt interesów osoby ankietowanej.

Spis rysunków

Rys. 1 Struktura modelu Markowa.	14
Rys. 2 Schematyczny diagram stanów Markowa i stanów tunelowych.	16
Rys. 3 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS.	71
Rys. 4 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS. ..	72
Rys. 5 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.	72
Rys. 6 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.	73
Rys. 7 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.	73
Rys. 8 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.	74
Rys. 9 Wykres rozrzutu dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.	74
Rys. 10 Krzywa akceptowalności dla awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.	75
Rys. 11 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	81
Rys. 12 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności.	84
Rys. 13 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności dotyczącego wpływu transplantacji na wartość użyteczności.	90
Rys. 14 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.	95
Rys. 15 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.	97
Rys. 16 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.	99
Rys. 17 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.	103
Rys. 18 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu dekrementów użyteczności.	106
Rys. 19 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	110

Spis tabel

Tab. 1. Podstawowa charakterystyka pacjentów.	9
Tab. 2. Ceny Tavneos® - bez RSS.	11
Tab. 3 Ceny Tavneos® - z RSS.	11
Tab. 4 Prawdopodobieństwo przejścia do remisji i nawrotu na podstawie wyników badania ADVOCATE.	19
Tab. 5 Prawdopodobieństwo przejścia do remisji i nawrotu na podstawie badania CPRD.	20
Tab. 6 Obliczanie skorygowanych o eGFR prawdopodobieństw przejścia do stanu zdrowia ESRD.	23
Tab. 7 Wskaźniki ESRD według dawki GC z badania CPRD.	24
Tab. 8 Prawdopodobieństwo wystąpienia ESRD, metoda CPRD.	24
Tab. 9 Dane dotyczące śmiertelności z literatury.	25
Tab. 10 Dane dotyczące śmiertelności z badania CPRD.	25
Tab. 11 Dostosowanie śmiertelności pierwszego roku za pomocą HR dla infekcji w badaniu CPRD.	26
Tab. 12 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych stopnia 3. lub 4. w badaniu ADVOCATE.	27
Tab. 13 Wskaźniki i prawdopodobieństwa infekcji związanych z GC.	29
Tab. 14 Częstość występowania zakażeń związanych z GC w populacji ADVOCATE ITT.	29
Tab. 15 Współczynniki remisji dla podgrup.	30
Tab. 16. Wartości użyteczności dla populacji ogólnej.	31
Tab. 17 Wartości użyteczności stanów zdrowia w modelu.	32
Tab. 18. Wartości użyteczności związane z dializami.	32
Tab. 19 Wartości użyteczności użyte w modelu - dializa otrzewnowa i hemodializa.	33
Tab. 20. Wartości użyteczności związane z transplantacjami.	33
Tab. 21 Wartości użyteczności użyte w modelu - transplantacja nerki.	34
Tab. 22 Zmniejszenie wartości użyteczności spowodowane zdarzeniami niepożądanymi związanymi z GC.	34
Tab. 23. Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.	35
Tab. 24. Dekrement użyteczności związany z infekcjami.	36
Tab. 25. Dekrement użyteczności związany z infekcjami.	36
Tab. 26 Koszty leków.	37
Tab. 27 Koszt jednego cyklu terapii indukcyjnej.	38
Tab. 28 Koszty terapii podtrzymującej i leczenia choroby odpornej na leczenie.	39
Tab. 29 Częstość i długość hospitalizacji w badaniu ADVOCATE.	40
Tab. 30 Koszty jednostkowe przyjęcia do szpitala.	41

Tab. 31 Koszty monitorowania i wizyt kontrolnych na cykl.	41
Tab. 32 Koszty leczenia ESRD.	42
Tab. 33 Koszt zdarzenia sercowo-naczyniowego.	43
Tab. 34 Roczny koszt złamań osteoporotycznych według grup wiekowych.	44
Tab. 35 Koszty zdarzeń niepożądanych związanych z GC.	44
Tab. 36 Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	45
Tab. 37 Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów - perspektywa NFZ.	46
Tab. 38 Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów - perspektywa wspólna.	52
Tab. 39 Walidacja zewnętrzna - badania efektywności praktycznej.	60
Tab. 40. Wyniki analizy podstawowej Tavneos + SoC vs SoC.	63
Tab. 41 Wyniki analizy scenariuszowej: awakopan + SoC vs SoC, perspektywa NFZ.	67
Tab. 42 Wyniki analizy scenariuszowej: awakopan + SoC vs SoC, perspektywa wspólna. ...	68
Tab. 43. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	80
Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	82
Tab. 45. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	83
Tab. 46. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	85
Tab. 47. Prace włączone do przeglądu badań dt. wartości użyteczności związanej z dializami.	87
Tab. 48. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - wartości użyteczności związane z dializami.	87
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań użyteczności dotyczących wpływu transplantacji na wartość użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	89
Tab. 50. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	91
Tab. 51. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - wpływ transplantacji na wartość użyteczności.	91
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	93
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	94
Tab. 54. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	95
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	96
Tab. 56. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	97

Tab. 57. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024 98	.
Tab. 58. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	100
Tab. 59. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.	100
Tab. 60. Dekreментy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi.	101
Tab. 61. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	101
Tab. 62. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	103
Tab. 63. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z infekcjami.	103
Tab. 64. Dekreментy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z infekcjami.	104
Tab. 65. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	105
Tab. 66. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	106
Tab. 67. Prace włączone do przeglądu badań dt. dekrementu użyteczności związanego z zapaleniem płuc.	107
Tab. 68. Dekreментy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach - dekrement użyteczności związany z zapaleniem płuc.	107
Tab. 69. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 07.03.2024.	108
Tab. 70. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 07.03.2024. ..	109
Tab. 71. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	110
Tab. 72. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	111

Bibliografia

- ADVOCATE Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609
- AK Tavneos Analiza efektywności klinicznej, Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, marzec 2024
- Alava 2023 Hernandez Alava M, Sasso A, Hnyyn Si PE, Gittus M, Powell R, Dunn L, Thokala P, Fotheringham J. Relationship Between Standardized Measures of Chronic Kidney Disease-associated Pruritus Intensity and Health-related Quality of Life Measured with the EQ-5D Questionnaire: A Mapping Study. *Acta Derm Venereol*. 2023 Sep 20;103:adv11604. doi: 10.2340/actadv.v103.11604. PMID: 37731210; PMCID: PMC10522326.
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Tavneos Analiza problemu decyzyjnego, Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, marzec 2024
- Ara 2008 Ara R, Brazier J. Deriving an Algorithm to Convert the Eight Mean SF-36 Dimension Scores into a Mean EQ-5D Preference-Based Score from Published Studies (Where Patient Level Data Are Not Available). *Value Heal*. 2008;11(7):1131-1143. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00352.x
- Arrospide 2019 Arrospide A, Machón M, Ramos-Goñi JM, Ibarrondo O, Mar J. Inequalities in health-related quality of life according to age, gender, educational level, social class, body mass index and chronic diseases using the Spanish value set for Euroqol 5D-5L questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2019 Apr 18;17(1):69.
- BIA Tavneos Analiza wpływu na budżet, Tavneos® (awakopan) w leczeniu dorosłych pacjentów z ciężką, czynną ziarniniakowością z zapaleniem naczyń lub mikroskopowym zapaleniem naczyń, marzec 2024
- Choi 2014 Choi H, Kim M, Kim H, et al. Excess mortality among patients on dialysis: Comparison with the general population in Korea. *Kidney Res Clin Pract*. 2014;33(2):89-94. doi:10.1016/j.krcp.2014.04.001
- Chuasuwana 2020 Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanaprathep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Jun 18;18(1):191.
- Cleemput 2004 Cleemput I, Kesteloot K, Moons P, Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, Squifflet JP, De Geest S. The construct and concurrent validity of the EQ-5D in a renal transplant population. *Value Health*. 2004 Jul-Aug;7(4):499-509.
- CPRD PHMR. An investigation of the adverse outcomes and resource use associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) and their relationship with glucocorticoid (GC) treatment: A Clinical Practice Research Datalink (C.; 2019.); <https://www.cprd.com/approved-studies/investigation-adverse-outcomes-and-resource-use-associated-anti-neutrophil>; dane przekazane przez Wnioskodawcę
- Dukes 2013 Dukes JL, Seelam S, Lentine KL, Schnitzler MA, Neri L. Health-related quality of life in kidney transplant patients with diabetes. *Clin Transplant*. 2013 Sep-Oct;27(5):E554-62.

- EULAR Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
- Fotheringham 2024 Fotheringham J, Guest J, Latus J, Lerma E, Morin I, Schaufler T, Soro M, Ständer S, Zeig S. Impact of Difelikefalin on the Health-Related Quality of Life of Haemodialysis Patients with Moderate-To-Severe Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Single-Arm Intervention Trial. *Patient*. 2024 Mar;17(2):203-213. doi: 10.1007/s40271-023-00668-1. Epub 2024 Jan 9. PMID: 38196014; PMCID: PMC10894140.
- Gercik Gercik O, Bilgin E, Solmaz D, et al. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(5):675-676. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216742
- Golicki 2021 Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Pol Arch Intern Med*. 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
- GUS 2022 Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2022-roku,2,17.html>
- GUS 2023 Dostęp online: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html>
- Hill 2016 Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 11(7): e0158765.
- Hiragi 2019 Hiragi S, Goto R, Tanaka Y, Matsuyama Y, Sawada A, Sakai K, Miyata H, Tamura H, Yanagita M, Kuroda T, Ogawa O, Kobayashi T. Estimating the Net Utility Gains Among Donors and Recipients of Adult Living Donor Kidney Transplant. *Transplant Proc*. 2019 Apr;51(3):676-683.
- Hollmann 2013 Hollmann M, Garin O, Galante M, Ferrer M, Dominguez A, Alonso J. Impact of influenza on health-related quality of life among confirmed (H1N1)2009 patients. *PLoS One*. 2013;8(3):e60477.
- Jayne 2012 Jayne DRW. Treating vasculitis with conventional immunosuppressive agents. *Cleve Clin J Med*. 2012;79(Suppl 3):S46-S49
- Jommi 2018 Jommi C, Armeni P, Battista M, di Procolo P, Conte G, Ronco C, Cozzolino M, Costanzo AM, di Luzio Paparatti U, Concas G, Remuzzi G; IRIDE Study Group. The Cost of Patients with Chronic Kidney Failure Before Dialysis: Results from the IRIDE Observational Study. *Pharmacoecon Open*. 2018 Dec;2(4):459-46
- Kanis 2001 Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):417-27. doi: 10.1007/s001980170112. PMID: 11444092.
- Lee 2005 Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 2005 Nov;21(11):1777-83.
- Little 2009 Little MA, Nightingale P, Verburch CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-1043. doi:10.1136/ard.2009.109389
- Macia 2024 Macía M, Díaz-Encarnación M, Solans-Laqué R, Mallol EP, Castells AG, Escribano C, de Arellano AR. A projected cost-utility analysis of avacopan for the treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2024 Feb;24(2):227-235. doi: 10.1080/14737167.2023.2297790. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38126738.

Manns 2002	Manns BJ, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Dialysis adequacy and health related quality of life in hemodialysis patients. <i>ASAIO J.</i> 2002 Sep-Oct;48(5):565-9. doi: 10.1097/00002480-200209000-00021. PMID: 12296580.
Manns 2003	Manns B, Meltzer D, Taub K, Donaldson C. Illustrating the impact of including future costs in economic evaluations: an application to end-stage renal disease care. <i>Health Econ.</i> 2003 Nov;12(11):949-58. doi: 10.1002/hec.790. PMID: 14601157.
Manns 2007	Manns B, Klarenbach S, Lee H, Culleton B, Shrive F, Tonelli M. Economic evaluation of sevelamer in patients with end-stage renal disease. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2007 Oct;22(10):2867-78.
Neri 2011	Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S, Schnitzler M. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. <i>Qual Life Res.</i> 2011 Dec;20(10):1689-98.
Neri 2012	Neri L, McEwan P, Sennfält K, Baboolal K. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2012 Nov 23;10:139.
NICE	NICE. Technology appraisal guidance NICE guidance Our programmes What we do About NICE https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/nice-technology-appraisal-guidance , dostęp: 11.03.2024.
NICE Patiromer	National Institute for Health and Care Excellence. Technology Appraisal Guidance 623. Patiromer for Treating Hyperkalaemia.; 2020
NICE RTX	Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis Guidance and guidelines NICE
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.
PHMR 2018	PHMR. Utility Litterature Review.; 2018; dane przekazane przez Wnioskodawcę
RAVE	Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. <i>N Engl J Med.</i> 2010;363(3):221-232. doi:10.1056/NEJMoa0909905
Riis 2016	Riis PT, Vinding GR, Ring HC, Jemec GB. Disutility in Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-sectional Study Using EuroQoL-5D. <i>Acta Derm Venereol.</i> 2016 Feb;96(2):222-6.
RITAZAREM	R. Smith, D. Jayne MP. A Randomized, Controlled Trial of Rituximab versus Azathioprine After Induction of Remission with Rituximab for Patients with ANCA-associated Vasculitis and Relapsing Disease - ACR Meeting Abstracts. Accessed January 28, 2022. https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-controlled-trial-of-rituximab-versus-azathioprine-after-induction-of-remission-with-rituximab-for-patients-with-anca-associated-vasculitis-and-relapsing-disease/ , dostęp: 11.03.2024.
Robson 2015	Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, Jayne D, Mahr A, Westman K, Luqmani R. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015 Jan;74(1):177-84. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203927
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia

- żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- Shiroiwa 2021 Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. *Value Health*. 2021 Aug;24(8):1193-1202.
- Siriwardana 2024 Siriwardana AN, Hoffman AT, Morton RL, Smyth B, Brown MA. Estimating a Minimal Important Difference for the EQ-5D-5L Utility Index in Dialysis Patients. *Value Health*. 2024 Feb 1:S1098-3015(24)00040-8. doi: 10.1016/j.jval.2024.01.011. Epub ahead of print. PMID: 38307389.
- Sullivan 2006 Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. doi:10.1177/0272989X06290495
- TA464 National Institute for Health and Care Excellence. Technology Appraisal Guidance TA464: Biphosphonates for Treating Osteoporosis.; 2017.
- Tank 2023 Tank A, Johnston SC, Jain R, Amarenco P, Mellström C, Rikner K, Denison H, Ladenvall P, Knutsson M, Himmelmann A, Evans SR, James S, Molina CA, Wang Y, Ouwens M. Cost-effectiveness of ticagrelor plus aspirin versus aspirin in acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: an economic evaluation of the THALES trial. *BMJ Neurol Open*. 2023 Aug 24;5(2):e000478. doi: 10.1136/bmjno-2023-000478. PMID: 37637218; PMCID: PMC10450137.
- The Renal Association 2017 Clinical Practice Guideline Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient; The Renal Association; 2017 (review: 2022)
- TLI Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2022 Nr 26/2023; Data ukończenia: 10.03.2023
- Ustawa refundacyjna 2011 Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- van Hout Hout B van, Janssen MF, Feng Y-S, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value Heal*. 2012;15(5):708-715. doi:10.1016/J.JVAL.2012.02.008
- Wallace 2016 Wallace ZS, Lu N, Unizony S, Stone JH, Choi HK. Improved survival in granulomatosis with polyangiitis: A general population-based study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):483-489. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.07.009
- Wang 2014 Wang X, Lamoureux E, Zheng Y, Ang M, Wong TY, Luo N. Health burden associated with visual impairment in Singapore: the Singapore epidemiology of eye disease study. *Ophthalmology*. 2014 Sep;121(9):1837-42.
- Wasserfallen 2004 Wasserfallen JB, Halabi G, Saudan P, Perneger T, Feldman HI, Martin PY, Wauters JP. Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jun;19(6):1594-9.
- Woodhall 2011 Woodhall SC, Jit M, Soldan K, Kinghorn G, Gilson R, Nathan M, Ross JD, Lacey CJ; QOLIGEN study group. The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect*. 2011 Oct;87(6):458-63.
- Wyld 2012 Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. *PLoS Med*. 2012;9(9):e1001307.
- Yang 2015 Yang F, Griva K, Lau T, Vathsala A, Lee E, Ng HJ, Mooppil N, Foo M, Newman SP, Chia KS, Luo N. Health-related quality of life of Asian patients with end-stage renal disease (ESRD) in Singapore. *Qual Life Res*. 2015 Sep;24(9):2163-71.
- Yousefi 2024 Yousefi M, Rezaei S, Hajebrahimi S, Falsafi N, Keshvari-Shad F. Peritoneal dialysis vs. hemodialysis among patients with end-stage renal disease in Iran:

which is more cost-effective? *BMC Nephrol.* 2024 Mar 6;25(1):85. doi:
10.1186/s12882-024-03530-0. PMID: 38448887.