



IGNORANTIA NOCET

Kerendia[®] (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2

Analiza ekonomiczna
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Bayer Sp. z o. o.

Warszawa, 17.08.2022 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/111

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

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

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

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

W dniu 17.08.2022 r. *Analiza ekonomiczna* została zmieniona w związku z uwagami zawartymi w Piśmie OT.4230.6.2022.KP.4. Pierwotnie analiza została zakończona 15 czerwca 2022 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	Koncepcja analizy; Kontrola jakości; Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	Analiza kosztowa; Wnioski i dyskusja; Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; Analiza wrażliwości; Opracowanie wyników; Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	Analiza kosztowa; Gromadzenie i opracowanie danych wejściowych do modelu; Opracowanie wyników; Identyfikacja i opracowanie ograniczeń analizy; Przegląd systematyczny do jakości życia i innych analiz ekonomicznych
[Redacted]	Kontrola jakości

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Cel i zakres analizy ekonomicznej.....	15
2. Strategia analityczna.....	15
3. Perspektywa	16
4. Horyzont czasowy	16
5. Ocena wyników zdrowotnych.....	17
5.1. Skuteczność kliniczna	17
5.2. Profil bezpieczeństwa.....	18
6. Technika analityczna.....	19
7. Modelowanie.....	20
7.1. Struktura modelu.....	21
7.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu oraz wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych	29
7.2.1. Prawdopodobieństwa przejść między stanami i podstanami w modelu	29
7.2.2. Prawdopodobieństwa wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych	40
7.2.3. Skuteczność kliniczna w innych subpopulacjach	43
7.3. Jakość życia w modelu Markowa	44
7.3.1. Jakość życia związana ze stanem w modelu.....	45
7.3.2. Jakość życia związana z wiekiem chorych	47
7.3.3. Alternatywne źródła wartości jakości życia	48

7.4. Charakterystyka populacji	51
7.5. Przerwanie leczenia	52
7.6. Dyskontowanie.....	53
8. Analiza kosztów.....	53
8.1. Koszt leków	54
8.1.1. Dawkowanie leków.....	55
8.1.2. Ceny leków	70
8.1.3. Zestawienie kosztów leków	78
8.2. Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych	78
8.2.1. Koszty zawału mięśnia sercowego	78
8.2.2. Koszty udaru mózgu (niedokrwienego i krwotocznego).....	82
8.2.3. Koszty niewydolności serca.....	85
8.2.4. Koszty kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	88
8.2.5. Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo naczyniowych	88
8.3. Koszty leczenia hiperkalemii.....	90
8.3.1. Koszty leczenia łagodnej hiperkalemii	91
8.3.2. Koszty leczenia ciężkiej hiperkalemii	92
8.4. Koszty leczenia migotania przedsionków / trzepotania przedsionków	92
8.5. Koszty leczenia nerkozastępczego.....	98
8.5.1. Koszty dializoterapii.....	98
8.5.2. Koszty przeszczepienia nerki	101
8.5.3. Koszt zgonu spowodowanego niewydolnością nerek	107

8.6. Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia	108
9. Założenia i dane wejściowe	110
10. Wyniki analizy	133
10.1. Analiza kosztów-użyteczności	133
10.2. Zestawianie kosztów i konsekwencji	135
11. Jednokierunkowa analiza wrażliwości	138
11.1. Analiza wartości skrajnych / scenariuszy	138
12. Wielokierunkowa analiza wrażliwości	190
12.1. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej	193
12.2. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)	195
13. Walidacja modelu	201
13.1. Walidacja wewnętrzna	202
13.2. Walidacja konwergencji	204
13.3. Walidacja zewnętrzna	205
14. Ograniczenia i założenia	205
15. Podsumowanie i wnioski końcowe	208
16. Dyskusja	209
17. Załączniki	213
17.1. Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych	213
17.1.1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych	213
17.1.2. Strategia wyszukiwania	213
17.1.3. Selekcja badań	214

17.1.4. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	216
17.1.5. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	216
17.2. Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	223
17.2.1. Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych	223
17.2.2. Strategia wyszukiwania	224
17.2.3. Selekcja badań	225
17.2.4. Inne analizy ekonomiczne odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do niniejszej analizy	227
17.2.5. Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych	227
17.3. Przeglądy systematyczne literatury do oceny jakości życia populacji generalnej ...	228
17.3.1. Strategia wyszukiwania	228
17.3.2. Selekcja badań	229
17.3.3. Publikacje do oceny jakości życia chorych odnalezione na podstawie przeglądu systematycznego i włączone do analizy	231
17.3.4. Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych	231
17.4. Implementacja współczynników ryzyka w modelu	236
17.5. Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej .	237
17.6. Sprawdzenie zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami opisanymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	238
18. Spis tabel	241
19. Spis rysunków	250

20. Bibliografia.....	252
------------------------------	------------

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
AE	analiza ekonomiczna
AKL	analiza kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	ang. <i>angiotensin II receptor blockers</i> - blokery receptora angiotensyny II
AWA	analiza weryfikacyjna AOTMiT
AWW	analiza wrażliwości wielokierunkowa
b.d.	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> - wskaźnik masy ciała
BT	ang. <i>background therapy</i> – terapia podstawowa
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CEAC	ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i> – krzywe opłacalności kosztowej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CKD	ang. <i>chronic kidney disease</i> - przewlekła choroba nerek
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
CV	ang. <i>cardiovascular</i> – sercowo-naczyniowy
DDD	ang. <i>defined daily dose</i> – dobowa dawka leku
eGFR	ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> - oszacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej
EQ-5D	ang. <i>European Quality of Life-5 Dimensions</i> – europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 aspektach
FIN	finerenon
GFR	ang. <i>Glomerular Filtration Rate</i> - współczynnik filtracji kłębuszkowej
GTIN	ang. <i>Global Trade Item Number</i> - Globalny Numer Jednostki Handlowej
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik hazardu
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
iACE	ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> - inhibitory konwertazy angiotensyny
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
ITT	ang. <i>intention to treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
j.m.	jednostki medyczne
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	ang. <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> – globalna organizacja non-profit opracowująca i wdrażająca oparte na dowodach wytyczne praktyki klinicznej w chorobach nerek
KM	Kaplana-Meiera

Skrót	Rozwinięcie
LN	leczenie nerkozastępcze, obejmujące pacjentów stosujących dializoterapię oraz tych po przeszczepieniu nerki
LYG	ang. <i>life years gained</i> – zyskane lata życia
m.c.	masa ciała
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
PChN	przewlekła choroba nerek
PDD	ang. <i>prescribed daily doses</i> - przepisana dawka dobową leku
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PLN	polski złoty
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
QALY	ang. <i>quality adjusted life years</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
UKRR	ang. <i>The UK Renal Registry</i> – Brytyjski rejestr nerkowy
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia

Streszczenie

CEL I ZAKRES ANALIZY

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce finerenonu (FIN, Kerendia[®]) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem i *Analizą kliniczną* stanowią dorośli chorzy na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią wynoszącą co najmniej 3 mg/mmol) powiązaną z cukrzycą typu 2, którzy stosują insulinę.

Wskazana populacja chorych odznacza się szczególnie niekorzystnym rokowaniem. Pomimo rozwoju i postępu w leczeniu przewlekłej choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2 obecne standardy opieki nie gwarantują optymalnej terapii zapobiegającej progresji choroby i rozwojowi powikłań sercowo-naczyniowych. Dotychczas stosowane leczenie przy pomocy terapii podstawowej (BT, ang. *background therapy* – terapia podstawowa) nie może zostać uznane za satysfakcjonujące, zatem istnieje duża niezaspokojona potrzeba chorych na wprowadzenie skutecznej terapii.

METODYKA

W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej.

Biorąc pod uwagę obecną praktykę kliniczną, w analizie finerenon stosowany wraz z terapią podstawową (FIN + BT) porównano z komparatorem wskazanym w *Analizie problemu decyzyjnego*, tj. z samą terapią podstawową (BT).

Do oceny opłacalności stosowania finerenonu wraz z terapią podstawową względem terapii podstawowej wykonano analizę użyteczności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane jego jakością. Dodatkowo opracowano także analizę efektywności kosztów. Jej wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności, w którym miarą efektu zdrowotnego są lata życia. Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych interwencji oparto na wynikach przeglądu systematycznego, przeprowadzonego w ramach *Analizy klinicznej*, tj.

na wynikach badania klinicznego *FIDELIO*, przy pomocy którego bezpośrednio porównano wnioskowaną technologię z komparatorem.

W celu wyznaczenia kosztów i efektów zdrowotnych wykorzystano model Markowa dostarczony przez Wnioskodawcę. W modelu Markowa uwzględniono dane kosztowe oraz komparator odpowiedni dla warunków polskiej praktyki klinicznej i struktury polskiego systemu ochrony zdrowia. W modelu tym, w celu oceny obciążenia finansowego związanego z chorobą, uwzględniono wszystkie istotne kategorie kosztów (uwzględniono wyłącznie kategorie kosztów różniących): koszty leków, koszty związane z przewlekłą chorobą nerek, koszty monitorowania i oceny skuteczności leczenia, koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz koszty leczenia innych zdarzeń. [REDACTED]

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

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

WYNIKI

Podstawowe wyniki analizy ekonomicznej (CUA) dla FIN + BT vs BT

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Wyniki analizy wrażliwości

[Redacted]


[Redacted]





[Redacted]

[Redacted]


[Redacted]


PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Finerenon jest terapią dedykowaną dorosłym chorym na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią wynoszącą co najmniej 3 mg/mmol) powiązaną z cukrzycą typu 2. W analizie wykazano, że wnioskowana technologia jest opłacalna kosztowo względem komparatora. 



Zastosowanie finerenonu związane jest z konkretnymi i istotnymi korzyściami zdrowotnymi, które obejmują wygenerowanie dodatkowych lat życia skorygowanych o jakość, wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji PChN, zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz wydłużenie czasu przeżycia całkowitego chorych. W przeprowadzonej analizie wykazano ponadto, że dodanie finerenonu do terapii podstawowej generuje dodatkowe koszty, co wynika z dodania kosztów finerenonu do terapii podstawowej, jak również z dłuższego czasu przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych interwencją.

Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność leczenia, finansowanie wnioskowanej technologii z budżetu płatnika publicznego należy uznać za zasadne. 



Finansowanie finerenonu u chorych we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

Cel i zakres analizy ekonomicznej

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności stosowania w Polsce finerenonu (Kerendia®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

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

Populacja:

dorośli chorzy na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią wynoszącą co najmniej 3 mg/mmol) powiązaną z cukrzycą typu 2, którzy stosują insulinę.

Interwencja:

finerenon (FIN) + terapia podstawowa (BT, ang. *background therapy* – terapia podstawowa).

Komparator:

terapia podstawowa (BT).

Wyniki:

koszty wyrażone w polskich złotych (PLN);

efekty zdrowotne mierzone za pomocą:

- lat życia,
- lat życia skorygowanych o jakość.

Analiza ekonomiczna została oparta na wynikach przeglądu systematycznego, dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 [*Analiza kliniczna*].

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

Strategia analityczna

Analiza ekonomiczna opiera się na dostosowanym do warunków polskich modelu otrzymanym od Wnioskodawcy, w którym uwzględniono wyniki porównania bezpośredniego finerenonu z terapią podstawową względem samej terapii podstawowej stosowanej w Polsce w leczeniu

przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Za miarę korzyści zdrowotnych w modelu przyjęto: lata życia (LY) oraz lata życia skorygowane jakością (QALY). Obliczenia oparto na badaniach odnalezionych w ramach *Analizy klinicznej* oraz badaniach odnalezionych w przeglądzie do jakości życia.

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

Perspektywa

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

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

- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

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

W związku z przewlekłym charakterem choroby nerek z cukrzycą typu 2 i związanego z nim wpływu na koszty i wyniki zdrowotne jak również z tym, iż zróżnicowany efekt zdrowotny porównywanych terapii utrzymuje się przez całe życie chorego, w analizie ekonomicznej przyjęto dożywotni horyzont czasowy (aż do osiągnięcia przez kohortę wieku 100 lat). Tak długi horyzont czasowy jest również istotny ze względu na to, że zdarzenia sercowo-naczyniowe i inne zdarzenia zdrowotne występujące w przebiegu PChN powiązanej z

cukrzycą typu 2 mogą pojawiać się w całym horyzoncie życia chorego, z różnym prawdopodobieństwem, w zależności od podjętego leczenia, co wynika z analizy badania *FIDELIO*.

Ponieważ średni wiek w badaniu *FIDELIO* wynosi 65,76 lat (punkt 0), horyzont czasowy dla analizy podstawowej wynosi 34,24 lat (różnica między wiekiem 100 lat, a wiekiem wejścia do modelu) i odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu w uwzględnianej populacji docelowej. Przy dostępności danych dotyczących śmiertelności w populacji generalnej (tablice trwania życia obejmują przedział wiekowy do 100. roku życia) [*Tablice trwania życia na rok 2020*] pozwala na wykonanie oszacowań w horyzoncie czasowym wynoszącym maksymalnie 34,24 lata. W analizie wrażliwości testowano wybrane krótsze długości horyzontu czasowego (20 lat, 10 lat oraz 5 lat).

Ocena wyników zdrowotnych

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z *Analizą kliniczną* wyniki dla docelowej populacji przedstawione zostały na podstawie publikacji *Rossing 2022*, w której uwzględniono podgrupę chorych stosujących insulinę z randomizowanego badania *FIDELIO*. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki dla tej podgrupy są spójne z wynikami dla populacji ogółem z badania *FIDELIO* przedstawionymi w publikacji *Bakris 2020*, tym samym wyniki dla populacji ogólnej można uznać za reprezentatywne również dla populacji leczonej insuliną. Ponadto badanie *FIDELIO* zostało przeprowadzone na bardzo dużej populacji chorych, w podgrupie stosującej insulinę w ramieniu interwencji badanej było prawie 1 850 chorych, a w grupie kontrolnej prawie 1 800 chorych.

Analiza skuteczności FIN + BT względem PLC + BT wykazała znamienne przewagę badanej interwencji dla kluczowych efektów zdrowotnych. Zgodnie z badaniami klinicznymi zastosowanie finerenonu w populacji docelowej zmniejsza ryzyko progresji PChN oraz częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych. Różnica między interwencją badaną a kontrolną jest istotna statystycznie i klinicznie.

W niniejszej analizie do modelowania skuteczności technologii wnioskowanej i komparatora większość parametrów klinicznych oraz jakości życia chorych przyjęto na podstawie badania *FIDELIO* (subpopulacja *FIDELIO* zgodna z ChPL (chorzy w stadium 3 lub 4 PChN) – dane dostarczone przez Wnioskodawcę wraz z modelem ekonomicznym). Warto zauważyć, że w

badaniu ty [REDAKTOWANE] pacjentów stosowało insuliny w ramach terapii podstawowej, natomiast wskazanie w niniejszej analizie obejmuje wyłącznie chorych stosujących insulinoterapię. Ze względu na dostępność szczegółowych danych klinicznych dla subpopulacji z badania *FIDELIO* zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykorzystano je w wariancie podstawowym niniejszej analizy [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. To ograniczenie jest jednak uzasadnione w świetle wniosków z *Analizy klinicznej*.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 0. (Tabela 82.).

Profil bezpieczeństwa

Zgodnie z wynikami *Analizy klinicznej*, w badaniu *FIDELIO* w populacji chorych ogółem nie wskazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich działań niepożądanych, które odnotowano wśród 1,7% chorych z ramienia finerenonu oraz 1,2% chorych z grupy przyjmującej placebo. Znamienne statystycznie różnice odnotowano natomiast w częstości występowania działań niepożądanych, które raportowano wśród 22,9% i 24% chorych leczonych FIN oraz 15,9% i 16,8% chorych z ramienia placebo odpowiednio w populacji chorych ogółem oraz w podgrupie chorych otrzymujących insulinę. Zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie chorych stosujących insulinę najczęściej występującym działaniem niepożądanym w ramieniu interwencji badanej była hiperkaliemia.

W badaniu *FIDELIO* nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia ogółem.

Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 87,3% chorych w grupie badanej oraz u 87,5% chorych z grupy kontrolnej w populacji ogółem. W podgrupie chorych stosujących insulinę odnotowane wyniki zbieżne z populacją chorych ogółem (87,8% vs. 88%). Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych, zaistniałych w trakcie leczenia była porównywalna w obydwu grupach. Wśród chorych z ramienia finerenonu w populacji ogółem istotnie częściej odnotowywano hiperkaliemię oraz obniżony eGFR. Zdarzenia niepożądane związane z hiperkaliemią występowały dwukrotnie częściej w grupie finerenonu

niż w grupie placebo (odpowiednio 18,3% i 9,0%)¹. Wśród chorych z grupy placebo istotnie statystycznie częściej obserwowano zaburzenia naczyniowe, takie jak nadciśnienie czy obrzęk obwodowy, a także hipoglikemię i zapalenie płuc.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla podgrupy chorych stosujących insulinę były zbieżne dla wyników przedstawionych dla populacji ogółem.

Analiza profilu bezpieczeństwa finerenonu wykazała, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorem jest porównywalna. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania finerenonu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych:

hiperkaliemię (uwzględniono obniżkę jakości życia chorych w związku z tym zdarzeniem jak również koszty hiperkaliemii wymagającej hospitalizacji oraz niewymagającej hospitalizacji) oraz;

obniżony poziom eGFR (uwzględniono obniżkę jakości życia chorych w związku z tym zdarzeniem).

zaprezentowane w badaniu klinicznym *FIDELIO*.

W niniejszej analizie przyjęto założenie konserwatywne i nie uwzględniono zaburzeń naczyniowych, takich jak nadciśnienie czy obrzęk obwodowy, a także hipoglikemia i zapalenie płuc, które to istotnie statystycznie częściej obserwowano wśród chorych z grupy placebo.

Wartości, uzasadnienie ich wyboru do uwzględnienia w analizie podstawowej oraz do testowania w analizie wrażliwości oraz analizie scenariuszy przedstawiono w rozdziale 0. (Tabela 82.).

Technika analityczna

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników

¹ w Assessment report EMA [EMA EPAR 2022] stwierdzono jednak, że rutynowe działania mające na celu minimalizację ryzyka zapobiegną incydentom ciężkich zdarzeń niepożądanych w postaci hiperkaliemii.

zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna **kosztów-użyteczności** (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

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

Dodatkowo z uwagi na fakt, że w analizie modelowano bezpośrednio różnice w przeżyciu chorych leczonych interwencją i komparatorem oraz wykazano przewagę interwencji względem komparatora w zakresie przeżycia całkowitego (LYG), zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* opracowano analizę kosztów-efektywności (CEA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

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

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

Modelowanie

W celu porównania opłacalności stosowania FIN + BT vs BT w rozpatrywanym wskazaniu wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa otrzymany od Wnioskodawcy. W modelu Markowa koszty, jakość życia i prawdopodobieństwa przejścia chorego do innych stanów zdrowia w dowolnym momencie horyzontu czasowego zależą wyłącznie od aktualnego stanu chorego, a nie od stanów poprzednich.

Struktura modelu

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

Model Markowa wykonano w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Do wykonania modelu wykorzystano program MS Excel 2016.

GŁÓWNE ZDARZENIA ZDROWOTNE

Struktura modelu skupia się na dwóch ważnych wymiarach skuteczności klinicznej finerenonu (stadium przewlekłej choroby nerek i zdarzenia sercowo-naczyniowe). Główne zdarzenia zdrowotne zdefiniowano na podstawie pierwszorzędnych punktów końcowych:

- ⊗ czas do wystąpienia niewydolności nerek,
- ⊗ trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu ≥ 4 tygodni lub
- ⊗ zgon spowodowany niewydolnością nerek,

i drugorzędnych punktów końcowych:

czas do zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub
 czas do niezakończonych zgonem zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawał mięśnia sercowego, udaru mózgu lub niewydolność serca)

zaczepniętych z badania *FIDELIO*. Głównymi modelowanymi zdarzeniami zdrowotnymi w tym badaniu są:

- zmiana stadium przewlekłej choroby nerek,
- rozpoczęcie dializoterapii,
- przeszczep nerki,
- pierwsze wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego (modelowano zawał mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz niewydolność serca) oraz
- ⊗ zgon (z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego lub spowodowany niewydolnością nerek).

STANY W MODELU

Stany zdrowia reprezentują główne etapy progresji choroby i powinny odzwierciedlać wpływ leczenia na chorego oraz jego stan w określonym punkcie czasowym. Zatem stany zdrowia powinny reprezentować kluczowe wyniki badania *FIDELIO* i powinny być zgodne z potencjalnie ważnymi korzyściami lub obawami dotyczącymi bezpieczeństwa finerenonu.

W modelu uwzględniono następujące stany i podstany, oparte na głównych zdarzeniach zdrowotnych:

przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym,
 przewlekła choroba nerek CKD 1/2,
 przewlekła choroba nerek CKD 3,
 przewlekła choroba nerek CKD 4,
 przewlekła choroba nerek CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego,
 dializoterapia,
 przeszczep,
 po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
 przewlekła choroba nerek CKD 1/2,
 przewlekła choroba nerek CKD 3,
 przewlekła choroba nerek CKD 4,
 przewlekła choroba nerek CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego,
 dializoterapia,
 przeszczep,
 zgon.

Stadia przewlekłej choroby nerek zostały zdefiniowane w zależności od poziomu GFR oraz zostały oznaczone kolejnymi numerami. W poniższej tabeli przedstawiono rozróżnienie na stadia przewlekłej choroby nerek, zdefiniowane na podstawie wytycznych KDIGO.

Tabela 1.
Stadia przewlekłej choroby nerek w zależności od poziomu GFR

Stadium	GFR (ml/min/1.73m ²)	Opis poziomu GFR
Przewlekła choroba nerek CKD 1	≥90	Normalny lub wysoki
Przewlekła choroba nerek CKD 2	60-89	Łagodnie obniżony
Przewlekła choroba nerek CKD 3	30-59	Od łagodnie do drastycznie obniżonego

Stadium	GFR (ml/min/1.73m ²)	Opis poziomu GFR
Przewlekła choroba nerek CKD 4	15-29	Drastycznie obniżony
Przewlekła choroba nerek CKD 5	<15	Niewydolność nerek

Podstan CKD 3 można było dodatkowo podzielić na dwie kategorie: CKD 3a (30-44 ml/min/1.73m²) i CKD 3b (45-59 ml/min/1.73m²), jednak rzadko robiono to w innych modelach dotyczących przewlekłej choroby nerek. Dodatkowo, ze względu na niedobór danych, podstanom CKD 3a i CKD 3b najczęściej towarzyszyły te same koszty i wartości jakości życia.

W przypadku braku zróżnicowanych kosztów i jakości życia, uwzględnienie CKD 3a i CKD 3b oddzielnie spowodowałoby, że model byłby bardziej złożony bez należytej wartości dodanej. Dodatkowo, uwzględniając jedynie podstan CKD 3, prawdopodobieństwa przejścia są oparte na większej wielkości próbki, co zapewnia większą wiarygodność.

DŁUGOŚĆ CYKLU W MODELU

Ocena punktów końcowych w badaniu *FIDELIO* odbywała się co cztery miesiące. Dlatego przyjęto, że zmiana pomiędzy stanami i podstanami modelu zachodzić mogła w cyklu 4 miesięcznym, w horyzoncie dożywotnym, aby jak najlepiej odzwierciedlić postęp choroby.

Krótszy cykl (np. jeden miesiąc) nie został uwzględniony ze względu na to, że z powodu dużej liczby cykli znacznie zwiększyłby wymagania obliczeniowe, a zatem zbyt skomplikowałby model. Krótkie cykle nie są odpowiednie w analizowanym wskazaniu również z uwagi na to, że występowanie ostrych zdarzeń zdrowotnych nie jest wystarczająco częste.

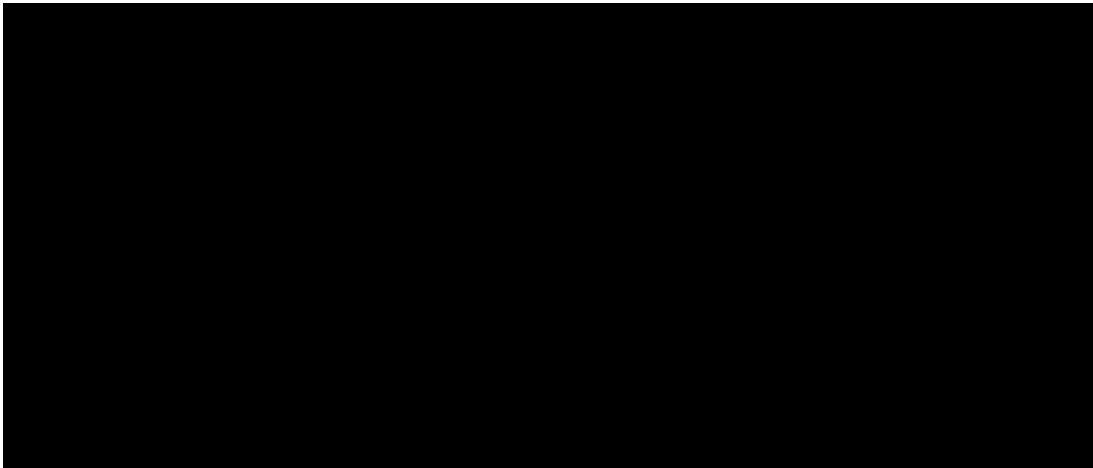
Dłuższy cykl (np. cykl roczny) nie byłby wystarczający do uchwycenia w odpowiednim czasie wielu zdarzeń i związanego z nimi wpływu na koszty i wyniki zdrowotne. W cyklu czteromiesięcznym wszystkie koszty, spadki użyteczności i ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych są odpowiednio ujmowane w jednym cyklu.

Główne zdarzenia zdrowotne mogły nastąpić w dowolnym momencie poza końcem cyklu. Aby to uwzględnić, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.

PRZEJŚCIA MIĘDZY STANAMI I PODSTANAMI W MODELU

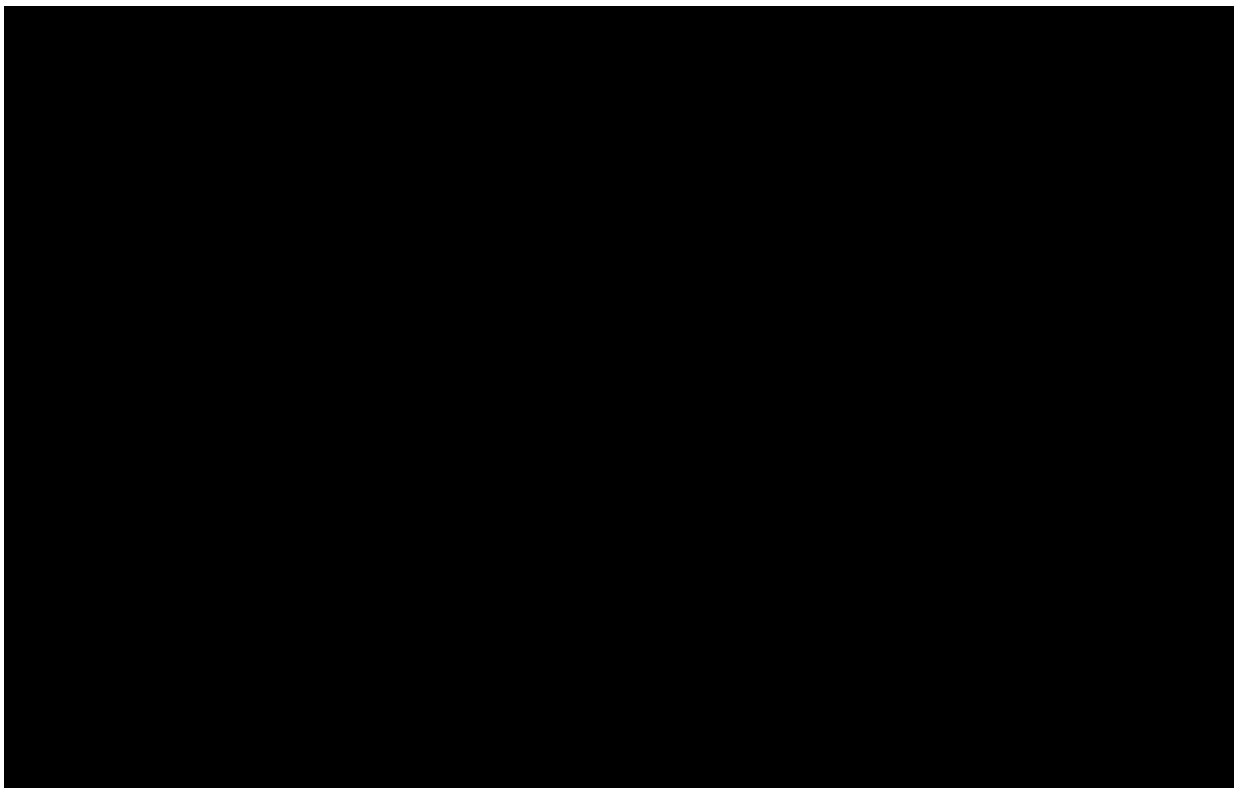
Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 1.
Struktura modelu z uwzględnieniem wyłącznie stanów w modelu



Możliwe przejścia chorych pomiędzy stanami i podstanami prezentuje rysunek poniżej.

Rysunek 2.
Struktura modelu z uwzględnieniem podstanów



Struktura modelu odzwierciedla postęp PChN. Model pozwala jednak na przejścia między dowolnymi dwoma podstanami CKD w oparciu o dane z badania *FIDELIO* (rozdział 0.)

Poniżej przedstawiono opis poszczególnych stanów i podstanów uwzględnionych w modelu oraz przejść między nimi.

Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym, w jednym z podstanów przewlekłej choroby nerek. W analizie podstawowej rozkład pacjentów w stanach początkowych przyjęto w oparciu o dane z badania *FIDELIO* dla subpopulacji zgodnej z *Charakterystyką Produktu Leczniczego Kerendia®* i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Początkowy rozkład pacjentów ze względu na stan w modelu na bazie badania *FIDELIO*



Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Po wystąpieniu pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego chorzy, którzy go doświadczyli, są odróżniani od tych, którzy go nie doświadczyli. To rozróżnienie pozwala na modelowanie różnych użyteczności, kosztów i prawdopodobieństw progresji PChN u chorych przed i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Zatem z każdego podstanu przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym chory może przejść do odpowiadającego mu podstanu po zdarzeniu sercowo-naczyniowym i nie jest w stanie powrócić do podstanu przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Przewlekła choroba nerek

W podstanach „przewlekła choroba nerek” (PChN) chory może pozostać do momentu progresji choroby (wówczas przechodzi do jednego z bardziej zaawansowanych podstanów CKD, z wyjątkiem podstanu CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego), do momentu złagodzenia choroby (wówczas przechodzi do mniej zaawansowanego podstanu CKD, z wyjątkiem podstanu CKD 1/2) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”).

Ponadto, ze względu na postępujący charakter PChN chorzy mogą wymagać leczenia nerkozastępczego w postaci dializoterapii lub przeszczepu nerki. Zatem w podstanach CKD 4 i 5 bez leczenia nerkozastępczego chory może przejść zabieg przeszczepienia nerki (wówczas przechodzi do podstanu „przeszczep”), a w podstanie CKD 5 bez leczenia

nerkozastępczego może rozpocząć dializoterapię (wówczas przechodzi do podstanu „dializoterapia”).

Pacjenci mogą zmienić stadium PChN oraz doświadczyć pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego w tym samym cyklu (np. chorzy ze stanu przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym CKD 3 mogą przejść do stanu po zdarzeniu sercowo-naczyniowym CKD 4 w czasie jednego cyklu).

Dializoterapia

W podstanie „dializoterapia” chory może pozostać do momentu przeszczepienia nerki (wówczas przechodzi do podstanu „przeszczep”) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”).

Dializoterapię należy rozpocząć w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących objawów: objawy lub oznaki związane z niewydolnością nerek (zapalenie surowiczej błony surowiczej, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej lub elektrolitowej, świąd); niezdolność do kontrolowania stanu objętości lub ciśnienia krwi; postępujące pogorszenie stanu odżywienia opornego na interwencję dietetyczną; lub zaburzenia funkcji poznawczych. Dzieje się tak często, ale nie zawsze, gdy poziom GFR wynosi od 5 do 10 ml/min/1,73 m².

Przeszczep

W podstanie „przeszczep” chory może pozostać do zakończenia żywotności nerki (wówczas przechodzi do podstanu „dializoterapia”) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”).

Przeszczepienie prewencyjne nerki od żywego dawcy u dorosłych należy rozważyć, gdy GFR wynosi <20 ml/min/1,73 m² i istnieją dowody na postępującą i nieodwracalną PChN w ciągu ostatnich 6-12 miesięcy.

Zgon

Stanem końcowym w modelu jest stan „zgon”. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

Podsumowanie stanów modelu

Każdy stan i podstan związane są z innymi:

prawdopodobieństwami przejść do innych stanów (rozdział 0.),
prawdopodobieństwami wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych (rozdział 0.),
kosztami (rozdział 0.) oraz
wartościami jakości życia chorych (rozdział 0.).

W analizie uwzględniono, że miarą efektu zdrowotnego są lata życia skorygowane o jakość (QALY).

INNE ZDARZENIA ZDROWOTNE

W niniejszej analizie modelowano również występowanie innych zdarzeń zdrowotnych. Chorzy mogą doświadczyć innych zdarzeń zdrowotnych w każdym stanie zdrowia.

Założono, że wystąpienie innego zdarzenia zdrowotnego nie wpływa bezpośrednio na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, progresję PChN lub śmiertelność. Jego wpływ na śmiertelność i ryzyko głównych zdarzeń zdrowotnych jest już uwzględniony w prawdopodobieństwach przejścia między stanami i podstanami w modelu, chociaż nie jest bezpośrednio powiązany z innymi zdarzeniami zdrowotnymi. To założenie jest konserwatywne w przypadku zdarzeń, w których leczenie finerenonem wykazuje skuteczność kliniczną.

W modelu uwzględniono wyłącznie następujące aspekty dotyczące innych zdarzeń zdrowotnych:

zmniejszenie jakości życia z powodu wystąpienia zdarzenia (rozdział 0.),
koszty zdarzeń (rozdział 0.),
czas trwania zdarzenia, związany ze zmniejszeniem jakości życia i zużyciem kosztów (rozdział 0.).

Modelowane inne zdarzenia zdrowotne, wraz z uzasadnieniem włączenia, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Inne zdarzenia zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie

Zdarzenie	Modelowane w badaniu <i>FIDELIO</i>	Uzasadnienie włączenia
Kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe	TAK	Jest to punkt końcowy badania <i>FIDELIO</i> bezpośrednio powiązany z głównymi zdarzeniami zdrowotnymi uwzględnionymi w modelu. Ma wpływ na koszty i jakość życia.
Migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków	TAK	Znaczna różnica w występowaniu tego zdarzenia między ramionami FIN + BT oraz BT w badaniu <i>FIDELIO</i> . Ma wpływ na koszty i jakość życia.
Hiperkaliemia ciężka, wymagająca hospitalizacji	TAK	Większe ryzyko hiperkalemii obserwowano w badaniu <i>FIDELIO</i> . Hiperkaliemia jest również najczęstszym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia finerenonem (<i>ChPL Kerendia</i> ®). Zarówno łagodna jak i ciężka hiperkaliemia ma wpływ na koszty i jakość życia.
Hiperkaliemia łagodna, niewymagająca hospitalizacji	TAK	
Trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej	TAK	Jest to składnik złożonego punktu końcowego o znacznie niższym ryzyku dla ramienia FIN + BT w porównaniu z BT oraz istotnym wpływie na jakość życia (modelowaną na podstawie badań klinicznych). Wpływ zmniejszenia eGFR powinien być już uwzględniony w progresji PChN i w ten sposób wpływać na koszty i jakość życia w podstanach CKD, co może sugerować, że uwzględnienie tego zdarzenia powoduje ryzyko podwójnego liczenia. Jednak w tym przypadku zmniejszenie jakości życia jest uwzględniane na podstawie modelu regresji w sposób, który niezależnie uwzględnia stadia PChN i utrzymujący się spadek eGFR. W związku z tym zmniejszenie jakości życia z powodu wystąpienia tego zdarzenia oraz jakości życia w różnych stadiach PChN są od siebie niezależne, a ponadto słuszne jest uwzględnienie ich jednocześnie bez ryzyka podwójnego liczenia. Natomiast ryzyko podwójnego liczenia kosztów wyeliminowano przypisując zerowe koszty dla wystąpienia tego zdarzenia.

Inne zdarzenia zdrowotne były uwzględniane w modelu, jeśli zaobserwowano znaczące różnice między ramionami FIN + BT i BT w badaniu klinicznym *FIDELIO* oraz gdy miały niepomijalny wpływ na koszty lub jakość życia. Ponadto wykluczono niektóre zdarzenia uwzględnione w analizie *FIDELIO*, nawet jeśli powyższe warunki zostały spełnione, ale wiązały się z ryzykiem podwójnego liczenia w modelu.

Zdecydowano się na modelowanie kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, mimo że nie spełniało ono niezbędnych warunków, gdyż było kluczowe dla konstrukcji modelu.

Trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej był definiowany w badaniu *FIDELIO* na podstawie dowodów z co najmniej 2 lub więcej kolejnych ocen laboratorium centralnego, które wykazywały spadek eGFR przez co najmniej 4 tygodnie.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu oraz wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych

Do modelowania progresji przewlekłej choroby nerek konieczne było wykorzystanie danych dotyczących pacjentów z badania *FIDELIO*, aby uzyskać prawdopodobieństwa przejść odzwierciedlające zmianę stadiów PChN i wpływ finerenonu na te zmiany.

W przypadku innych wyników zdrowotnych, możliwe było modelowanie klinicznych korzyści z finerenonu za pomocą zastosowania współczynników HR, wynikających z porównania ramion FIN + BT oraz BT, do wyników dla terapii podstawowej.

W niniejszej analizie przetestowano również parametry kliniczne w oparciu o inne grupy pacjentów, niż populacja badania *FIDELIO*.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami i podstanami w modelu

Prawdopodobieństwa przejść między stanami i podstanami w modelu są bezpośrednio oparte na analizie badania *FIDELIO*. Możliwe są przejścia między wszystkimi stadiami PChN (nie możliwe są jedynie przejście ze stanu „zgon” do innego stanu, a także przejście ze stanu po zdarzeniu sercowo-naczyniowym do stanów przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym). Jednak ze względu na postępujący charakter PChN przejścia do bardziej zaawansowanych stadiów PChN są częstsze niż do stadiów łagodniejszych.

W kolejnych rozdziałach opisano modelowane prawdopodobieństwa przejść między stanami i podstanami w modelu.

Prawdopodobieństwa przejść między stadiami PChN

Przejścia między stadiami PChN modelowane są w zależności od poziomu GFR pacjenta.

Prawdopodobieństwo przejścia do bardziej zaawansowanych stadiów PChN (na podstawie spadku eGFR), a także do skrajnej niewydolności nerek skutkującej koniecznością rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego, nie zmienia się w czasie w przypadku terapii podstawowej. Na tej podstawie wyniki analizy badania *FIDELIO* są wykorzystywane w całym horyzoncie czasowym (Tabela 4.).

W przypadku terapii FIN + BT modelowano zmniejszenie ryzyka spadku poziomu eGFR poniżej 15 ml/min/1,73m² utrzymującego się przez co najmniej 4 tygodnie w oparciu o wyniki analizy badania *FIDELIO* (HR = ██████ względem ramienia BT).

Prawdopodobieństwa przejścia do podstanu „dializoterapia”

Prawdopodobieństwo przejścia do podstanu „dializoterapia” jest zależne od aktualnego stadium PChN i nie zależy od rodzaju terapii.

W przypadku chorych w tym podstanie model uwzględnia dwa okresy: okres rozpoczęcia dializoterapii, który trwa jeden cykl, oraz okres kolejnych cykli dializoterapii. Po pierwszym cyklu w podstanie „dializoterapia (pierwszy cykl)” chory przechodzi do stanu „dializoterapia (kolejny cykl)”. W kolejnych cyklach stosuje się niższy koszt utrzymania m.in. ze względu na brak kosztu kwalifikacji do rozpoczęcia dializoterapii. Chory pozostaje w podstanie „dializoterapia (kolejny cykl)” tak długo, aż przejdzie ze stanu „dializoterapia” do innego stanu.

Współczynnik ryzyka progresji choroby do konieczności stosowania dializoterapii w ramieniu finerenonu został zaczerpnięty z badania *FIDELIO* i jest stosowany w celu odzwierciedlenia wpływu finerenonu na zmniejszenie ryzyka progresji choroby (HR ██████ względem ramienia BT).

Prawdopodobieństwa przejścia do podstanu „przeszczep nerki”

W przypadku chorych poddawanych przeszczepieniu model uwzględnia okres zdarzenia i okres po zdarzeniu. Pozwala to na uwzględnienie różnych prawdopodobieństw nowych zdarzeń, użyteczności i kosztów w pierwszym okresie po przeszczepie. Po pierwszym cyklu po przeszczepie, zakładając brak zgonu, rozpoczyna się okres po zdarzeniu. Chorzy pozostają w tym stanie zdrowia o ile nie wystąpiło niepowodzenie przeszczepienia, zdarzenie sercowo-naczyniowe lub zgon. W modelu istnieje prawdopodobieństwo ponownego rozpoczęcia dializy ze stanu po przeszczepie, aby odzwierciedlić ryzyko niepowodzenia przeszczepu.

Założono brak różnic między terapią podstawową, a terapią finerenonem z terapią podstawową w kontekście wykonywania przeszczepów spowodowanych progresją choroby. Przyjęto, że prawdopodobieństwo przejścia do podstanu „przeszczep nerki” jest takie samo dla każdego schematu leczenia (HR = 1,00 względem ramienia BT), ponieważ zależy głównie od dostępności dawcy, a nie rodzaju leczenia. Leczenie może jednak opóźnić progresję PChN, a tym samym konieczność przeszczepu, ponieważ przeszczep nerki nie jest możliwy w łagodniejszych stadiach PChN (1, 2, 3).

Podsumowanie przejść między podstanami

Prawdopodobieństwa przejścia między podstanami związanymi z PChN, dializoterapią i przeszczepem dla ramion BT i FIN + BT uzyskano bezpośrednio z wyników analizy badania *FIDELIO* (obliczone jako średnie cykliczne prawdopodobieństwo z czterech lat danych dostępnych z analizy badania *FIDELIO*). Założono, że przejście do kolejnego stadium PChN uzależnione jest tylko od aktualnego stadium. Zatem prawdopodobieństwa przejścia nie zmieniają się w czasie. Macierz prawdopodobieństw w ramieniu BT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Prawdopodobieństwa przejść między podstanami w modelu w ramieniu BT

Prawdopodobieństwa w ramieniu FIN + BT obliczono z uwzględnieniem współczynników HR porównujących terapie FIN + BT i BT. Założono, że współczynniki te są stałe w czasie. Macierz prawdopodobieństw w ramieniu FIN + BT przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5.
Prawdopodobieństwa przejść między podstanami w modelu w ramieniu FIN + BT

Prawdopodobieństwa przejścia do stanu po wystąpieniu zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym

Wystąpienie pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jest zależne od strategii leczenia, stadium PChN (Tabela 6.), historii zdarzeń sercowo-naczyniowych i wieku.

Stany po zdarzeniu sercowo-naczyniowym są podzielone na dwa okresy (okres zdarzenia i po zdarzeniu), co pozwala na uwzględnienie wpływu krótkoterminowych konsekwencji zdarzeń sercowo-naczyniowych na koszty i jakość życia chorych. Czas trwania okresu zdarzenia to jeden cykl.

Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród chorych leczonych terapią podstawową została oszacowana dla każdego podstanu modelu przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym bezpośrednio z analizy badania *FIDELIO* (obliczona jako średnie cykliczne prawdopodobieństwo dla okresu czterech lat badania *FIDELIO*).

W modelu założono, że względu na małą liczbę chorych stosujących dializoterapię w badaniu *FIDELIO*, że ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego u chorych dializowanych jest takie samo jak u chorych w stadium PChN 5 bez leczenia nerkozastępczego. Jest to

zgodne z opracowaniem *Hemodializa 2015*, w którym podano, że ryzyko udaru u chorych dializowanych jest od 5 do 10-krotnie większe niż w populacji referencyjnej.

Natomiast w przypadku chorych po przeszczepieniu, ze względu na małą liczbę takich chorych w badaniu *FIDELIO*, założono takie samo ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jak u pacjentów w 4 stadium PChN.

Poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ramieniu BT w cyklu dla podstanów przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Tabela 6.
Prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ramieniu terapii podstawowej w cyklu dla podstanów przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym

Współczynnik ryzyka wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ramieniu finerenonu został zaczerpnięty z badania *FIDELIO* i jest stosowany w celu odzwierciedlenia wpływu finerenonu na zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego (HR = ██████ względem ramienia BT).

Horyzont czasowy, ze względu na prawdopodobieństwa przejść między stanami przed i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, podzielony jest na dwie części. Pierwsza część trwa 4 lata, a więc tyle, ile wynosił horyzont czasowy dla badania *FIDELIO* i zakłada stałe prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych opierając je na wynikach klinicznych. W drugiej części prawdopodobieństwo jest korygowane w celu uwzględnienia zwiększonego wyjściowego prawdopodobieństwa zdarzeń sercowo-naczyniowych wraz z wiekiem chorego na podstawie *Wilson 2012*.

W publikacji *Wilson 2012*, którą oparto na populacji z badania Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH), przedstawiono model przewidywania zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na podstawie danych z dwuletniego okresu obserwacji 49 689 uczestników z całego świata. Badanie REACH włączało pacjentów w wieku ≥ 45 lat z rozpoznaną chorobą wieńcową, chorobami układu krążenia lub chorobą tętnic obwodowych. Analizy ryzyka przeprowadzono przy użyciu regresji proporcjonalnego hazardu Coxa. Roczny współczynnik wzrostu ryzyka zdarzenia

sercowo-naczyniowego z każdym rokiem życia wyniósł 1,03 (95% CI 1,03–1,04, testowane w analizie wrażliwości) i uwzględniono go w analizie podstawowej po 4. roku horyzontu czasowego (po 12 cyklu).

Rozkład zdarzeń sercowo-naczyniowych uzyskano z analizy badania *FIDELIO* i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Rozkład zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględniony w analizie podstawowej

Rozkład ten jest wykorzystywany w modelu do oceny wpływu przeciętnego zdarzenia sercowo-naczyniowego na koszty i jakość życia.

Śmiertelność

Śmiertelność jest zależna od stadium PChN, stosowania dializoterapii, wystąpienia niewydolności nerek (zgon z powodu niewydolności nerek), wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), wieku oraz płci.

Zgodnie z *FIDELIO* w modelu uwzględnia się różne przyczyny zgonów. Obejmują one zgon z powodu niewydolności nerek, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, a także śmiertelność niezwiązaną z niewydolnością nerek, ani przyczynami sercowo-naczyniowymi (śmiertelność podstawowa).

ŚMIERTELNOŚĆ Z POWODU NIEWYDOLNOŚCI NEREK LUB ZDARZEŃ SERCOWO-NACZYNIOWEGO

Założono, że zgon z powodu niewydolności nerek nie może wystąpić, gdy chory znajduje się w podstanie „dializoterapia” lub „przeszczep”. Zgon jednak może zostać zakwalifikowany do tej kategorii, gdy jest wskazanie kliniczne na rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, lecz przed jego rozpoczęciem nastąpi zgon.

Do zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych zaliczono zgony spowodowane ostrym zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu oraz innymi przyczynami sercowo-naczyniowymi.

Średnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w ramieniu BT (Tabela 8.) uzyskano z analizy badania *FIDELIO* i zastosowano dla każdego cyklu w modelu, w którym nie nastąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe. Założono, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród chorych po przeszczepie jest takie samo jak w przypadku PChN 4.

W raporcie *Gellert 2018* oszacowano, że u chorych dializowanych ryzyko zgonu związane z chorobami układu krążenia jest znacznie większe niż w przypadku łagodniejszych stadiów PChN i wzrasta nawet 20-krotnie.

Tabela 8.
Cykliczne ryzyko zgonu z podziałem na rodzaj zgonu w ramieniu BT uwzględnione w analizie podstawowej na bazie *FIDELIO*

Współczynnik ryzyka zgonu, z uwzględnionych w analizie przyczyn, w ramieniu finerenonu został zaczerpnięty z badania *FIDELIO* i jest stosowany w celu odzwierciedlenia wpływu finerenonu na zwiększenie przeżycia. W przypadku zgonu spowodowanego zdarzeniem sercowo-naczyniowym HR wynosi [] względem ramienia BT, natomiast w przypadku zgonu z powodu niewydolności nerek HR wynosi [] względem ramienia BT.

ŚMIERTELNOŚĆ PODSTAWOWA

Śmiertelność podstawową oszacowano w oparciu o ryzyko zgonu z *tablic trwania życia za rok 2020* według wieku i płci (GUS) i zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 9.
Roczne ryzyko zgonu według płci i wieku w 2020 roku (GUS)

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety
65	0,02714	0,01142
66	0,02941	0,01252
67	0,03177	0,01375
68	0,03417	0,01510
69	0,03665	0,01662
70	0,03925	0,01829
71	0,04201	0,02014

Wiek (lata)	Mężczyźni	Kobiety
72	0,04501	0,02219
73	0,04833	0,02445
74	0,05200	0,02694
75	0,05609	0,02970
76	0,06064	0,03277
77	0,06571	0,03621
78	0,07137	0,04011
79	0,07772	0,04461
80	0,08480	0,04987
81	0,09269	0,05600
82	0,10144	0,06316
83	0,11107	0,07148
84	0,12154	0,08092
85	0,13280	0,09144
86	0,14477	0,10299
87	0,15730	0,11544
88	0,17024	0,12863
89	0,18356	0,14258
90	0,19722	0,15728
91	0,21122	0,17271
92	0,22555	0,18888
93	0,24025	0,20577
94	0,25524	0,22329
95	0,27045	0,24130
96	0,28581	0,25969
97	0,30122	0,27829
98	0,31662	0,29696
99	0,33192	0,31554
100	0,34704	0,33387

Zarówno zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i zgony z powodu niewydolności nerek odjęto od śmiertelności podstawowej (Tabela 9), ponieważ uwzględniono je w śmiertelności związanej z powodu niewydolności nerek oraz przyczyn sercowo-naczyniowych (Tabela 8). Do oszacowania odsetka zgonów spowodowanych tymi przyczynami wykorzystano dane dotyczące zgonów według przyczyn w 2020 roku w Polsce (GUS). Z powodu braku rozróżnienia na zgony z powodu niewydolności nerek odjęto od śmiertelności podstawowej zgony z powodu wszystkich chorób układu moczowo-płciowego. Jest to założenie konserwatywne. Poniżej przedstawiono odsetki zgonów z powodu chorób układu krążenia

oraz chorób układu moczowo-płciowego według płci w wybranych grupach wiekowych w 2020 roku.

Tabela 10.

Odsetki zgonów z powodu chorób układu krążenia oraz chorób układu moczowo-płciowego według wieku i płci w 2020 roku (GUS)

Przedział wiekowy (lata)	Choroby układu krążenia (I00-I99)		Choroby układu moczowo-płciowego (N00.0-N98.9)	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
65-69	31,52%	25,98%	0,78%	1,10%
70-74	33,46%	31,89%	1,03%	1,30%
75-79	35,56%	38,34%	1,19%	1,47%
80-84	39,98%	46,90%	1,25%	1,58%
85-89	45,76%	53,38%	1,59%	1,53%
≥90	48,80%	55,43%	1,71%	1,21%

W analizie wrażliwości testowano wariant, w którym odsetki zgonów z powodu chorób układu krążenia oraz chorób układu moczowo-płciowego według płci w wybranych grupach wiekowych zaczerpnięto z danych brytyjskiego GUS (ang. *Office for National Statistics*) dotyczących populacji Anglii i Walii w latach 2016-2018.

Tabela 11.

Odsetki zgonów z powodu chorób układu krążenia oraz chorób układu moczowo-płciowego według wieku i płci według danych brytyjskich w latach 2016-2018

Przedział wiekowy (lata)	Choroby układu krążenia (I00-I99)		Choroby układu moczowo-płciowego (N00.0-N98.9)	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
65-69	26,20%	18,10%	0,10%	0,20%
70-74	26,30%	19,40%	0,30%	0,30%
75-79	25,80%	22,20%	0,40%	0,40%
80-84	27,30%	24,30%	0,50%	0,50%
85-89	27,00%	25,70%	0,70%	0,60%
≥90	26,30%	25,50%	1,10%	0,90%

RYZYKO ZGONU ZWIĄZANE Z PODSTANAMI

Śmiertelność podstawowa wzrasta w modelu wraz z progresją PChN. HR zgonu związane ze stadium PChN zastosowano w modelu w oparciu o publikację *Darlington 2021*.

W *Darlington 2021* przedstawiono powiązania między chorobą współistniejącą (tj. cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, zawałem serca, udarem), stadium PChN (od 2 do 5) i śmiertelnością z dowolnej przyczyny u chorych z PChN. HR zgonu podane w tej publikacji zostały

wyselekcjonowane z 323 badań, które spełniły kryteria włączenia i wykazały związek między stadium PChN, a śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny. Ze względu na to, że HR zgonu dla stadiów PChN 2 – 5 zostały obliczone w porównaniu z PChN 1, pierwszemu stadium przypisano HR zgonu równy 1,00.

W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla populacji z cukrzycą w stanie wyjściowym. HR zgonu dla podstanu CKD 1/2 (1,135) oszacowano jako średnia arytmetyczna HR zgonu dla stadiów PChN 1 oraz PChN 2 ze względu na brak danych dotyczących liczby pacjentów w tych stadiach. Analogicznie oszacowano HR zgonu dla podstanu CKD 3 (1,315) na bazie stadiów PChN 3a oraz PChN 3b. W poniższej tabeli przedstawiono HR zgonu, z rozróżnieniem na stany dotyczące przewlekłej choroby nerek, uwzględnione w niniejszej analizie.

Tabela 12.
HR zgonu dla stanów dotyczących przewlekłej choroby nerek na bazie *Darlington 2021*

Podstan w modelu	HR
CKD 1/2	1,135
CKD 3	1,315
CKD 4	6,42
CKD 5 bez LN	9,49

W publikacji *Darlington 2021* nie przedstawiono jednak żadnych danych dotyczących chorych stosujących leczenie nerkozastępcze. Zatem HR zgonu wśród chorych w podstanach „dializoterapia” oraz „przeszczep” obliczono na podstawie danych przedstawionych w raporcie *UKRR 2018*.

HR zgonu dla dializoterapii, na bazie osób w wieku 65-69 lat z raportu *UKRR 2018*, obliczono porównując śmiertelność w populacji chorych stosujących leczenie nerkozastępcze ze śmiertelnością w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii w wieku 65-69 lat i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13.
Oszacowanie HR zgonu związanego z dializoterapią na bazie *UKRR 2018*

Parametr	Wartość
Roczna śmiertelność pacjentów stosujących leczenie nerkozastępcze	0,1160
Roczna śmiertelność w populacji ogólnej Wielkiej Brytanii w wieku 65-69 lat	0,0122
HR zgonu związany z dializoterapią	$\frac{\ln(1 - 0,1160)}{\ln(1 - 0,0122)} = 10,04$

HR zgonu dla przeszczepienia nerki oparto na uprzednio obliczonym HR zgonu dla dializoterapii porównując śmiertelność pięć lat po przeszczepieniu nerki do śmiertelności pięć lat po rozpoczęciu dializoterapii (Tabela 15.). W obliczeniach wykorzystano dane UKRR dotyczące dorosłych chorych poddawanych przeszczepieniu, hemodializie i dializie otrzewnowej. Śmiertelność pięć lat po rozpoczęciu dializoterapii ważono liczbą hemodializ i dializ otrzewnowych na podstawie *Gellert 2018*.

Tabela 14.
Średni odsetek zgonów w ciągu 5 lat od rozpoczęcia dializoterapii

Dializa	Odsetek zgonów w ciągu 5 lat od rozpoczęcia dializoterapii (UKRR 2018)	Rozkład dializ (Gellert 2018)	Średni odsetek zgonów w ciągu 5 lat od rozpoczęcia dializoterapii
Hemodializa	52,0%	95,30%	51,24%
Dializa otrzewnowa	35,9%	4,70%	

Tabela 15.
Oszacowanie HR zgonu związanego z przeszczepieniem nerki na bazie UKRR 2018

Zdarzenie	Odsetek zgonów w ciągu 5 lat od zdarzenia	HR zgonu związany z podstanem modelu
Rozpoczęcie dializoterapii	51,24%	10,04
Przeszczep nerki	7,7%	$10,04 \times \frac{7,7\%}{51,24\%} = 1,51$

RYZYKO ZGONU ZWIĄZANE ZE ZDARZENIAMI SERCOWO-NACZYNIOWYMI

W modelu założono wzrost śmiertelności po pierwszym zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Oprócz zgonu w trakcie hospitalizacji po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, która jest potencjalnym natychmiastowym skutkiem incydentów sercowo-naczyniowych, zakładano również wzrost śmiertelności wśród chorych, którzy doświadczyli niezakończonego zgonem zdarzenia sercowo-naczyniowego. HR zgonu uzyskane z analizy kosztów-użyteczności *Erickson 2013*, były uwzględniane u chorych po wystąpieniu zdarzenia sercowo-naczyniowego.

Jednym z wniosków publikacji *Erickson 2013* jest długofalowy wzrost śmiertelności po ostrym zawale mięśnia sercowego (HR = 1,40) i udarze mózgu (HR = 2,30). Ze względu na brak danych dotyczących niewydolności serca, dla tego zdarzenia zastosowano takie samo HR zgonu jak dla zawału mięśnia sercowego (HR = 1,40).

Na podstawie rozkładu zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionego w analizie podstawowej (Tabela 7.) wyznaczono średni HR zgonu dla zdarzenia sercowo-naczyniowego ważony liczbą zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR = 1,60).

Prawdopodobieństwa wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych

Modelowano również prawdopodobieństwa wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych (którym nie zostały przypisane osobne stany w modelu) – w zależności od strategii leczenia i historii zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Chorzy mogą doświadczać innych zdarzeń zdrowotnych w każdym stanie zdrowia, poza stanem „zgon”. Inne zdarzenia zdrowotne występują ze stałym prawdopodobieństwem na cykl, które przyjęto na podstawie badania *FIDELIO*.

Na podstawie wyników *FIDELIO* zaobserwowano różnice w zakresie ryzyka wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych wśród chorych przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym i tych, którzy doświadczyli pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego w trakcie badania. Zatem w niniejszej analizie przyjęto różne prawdopodobieństwa wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych dla chorych w stanach przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, lecz nie modelowano różnych prawdopodobieństw wystąpienia tych zdarzeń dla różnych podstanów modelu.

Aby uzyskać prawdopodobieństwa wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych zarówno w ramieniu FIN + BT jak i BT, zastosowano następujące podejście. W pierwszym etapie na podstawie badania *FIDELIO* obliczono prawdopodobieństwa wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych dla kohorty BT. Dokonano tego oddzielnie dla chorych ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i bez zdarzeń sercowo-naczyniowych i przyjęto, że ryzyko to jest stałe w czasie. W drugim kroku oszacowano ryzyko wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych dla FIN + BT, stosując wyznaczone współczynniki HR dla FIN + BT vs BT, na podstawie badania *FIDELIO*. Ponadto współczynniki HR przyjęto jako stałe w czasie (nie modelowano zanikania skuteczności finerenonu w czasie, co uzasadniono w rozdziale 0.) oraz współczynniki HR były stosowane niezależnie od poziomu istotności.

KOLEJNE ZDARZENIE SERCOWO-NACZYNIOWE

Ze względu na ograniczoną ilość danych oraz ograniczenia pod względem złożoności modelu nie rozróżniano osobnych stanów dla kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Kolejne

zdarzenia sercowo-naczyniowe są w praktyce rzadkie, ponieważ nie były one często obserwowane w badaniu klinicznym *FIDELIO*.

Nie brano pod uwagę rozróżnienia na rodzaj zdarzenia sercowo-naczyniowego dla kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a koszty i wpływ na jakość życia związane z kolejnym zdarzeniem sercowo-naczyniowym są ważone liczbą zdarzeń (zawał serca niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub niewydolność serca) z badania *FIDELIO*.

W modelu założono, że chorzy mogą doświadczyć do jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu czteromiesięcznego cyklu. Zatem prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia „kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe” jest równe 0 w cyklu, w którym nastąpiło pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe, jak również w każdym cyklu przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Natomiast prawdopodobieństwo kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w cyklu po zdarzeniu sercowo-naczyniowym [REDACTED] dla ramienia BT i zostało oszacowane na podstawie wyników badania *FIDELIO*.

Współczynnik ryzyka wystąpienia kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ramieniu finerenonu został oszacowany na podstawie wyników badania *FIDELIO* (HR = [REDACTED] względem ramienia BT). Szczegóły dotyczące implementacji współczynnika ryzyka (HR) w ramach niniejszej analizy przedstawiono w załączniku 0.

HIPERKALIEMIA, MIGOTANIE PRZEDSIONKÓW LUB TRZEPOTANIE PRZEDSIONKÓW, TRWAŁE ZMNIEJSZENIE eGFR O $\geq 40\%$ W STOSUNKU DO WARTOŚCI WYJŚCIOWEJ

W poniższej tabeli przedstawiono prawdopodobieństwa wystąpienia hiperkaliemii, migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków oraz trwałego zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w cyklu, dla ramienia BT, na podstawie wyników badania *FIDELIO*.

Tabela 16.
Prawdopodobieństwa innych zdarzeń zdrowotnych w cyklu dla ramienia BT

[REDACTED]

W poniższej tabeli przedstawiono ryzyko wystąpienia hiperkalemii, migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków oraz trwałego zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w ramieniu FIN + BT względem ramienia BT, oszacowane na podstawie wyników badania *FIDELIO*.

Tabela 17.

Ryzyko innych zdarzeń zdrowotnych w cyklu dla ramienia FIN + BT względem ramienia BT

Szczegóły dotyczące implementacji współczynników ryzyka (HR) w ramach niniejszej analizy przedstawiono w załączniku 0.

CZAS TRWANIA INNYCH ZDARZEŃ ZDROWOTNYCH

Czas trwania zdarzenia zdrowotnego zdefiniowano jako czas, w którym uwzględniane są konsekwencje jego wystąpienia, a więc koszty oraz zmniejszenie jakości życia.

Konsekwencje kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego uwzględnia się w modelu tylko w jednym cyklu, przy założeniu, że konsekwencje długoterminowe wśród chorych, u których nastąpi kolejne zdarzenie, są takie same jak u chorych po jednym zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Takie podejście pozwala uniknąć podwójnego liczenia konsekwencji zdarzeń sercowo-naczyniowych w modelu.

Założono, że czas trwania zdarzeń migotanie przedsionków i hiperkalemii również wynosi jeden cykl.

Trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej przyjęto jako stan trwały, utrzymujący się do końca modelowanego horyzontu czasowego, zgodnie z definicją zdarzenia.

Czas trwania innych zdarzeń zdrowotnych nie różni się między chorymi przed i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Poniższa tabela przedstawia czas trwania innych zdarzeń zdrowotnych uwzględnionych w modelu.

Tabela 18.
Czasy trwania innych zdarzeń zdrowotnych, uwzględnione w niniejszej analizie

Zdarzenie	Czas trwania zdarzenia
Kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe	1 cykl
Migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków	1 cykl
Hiperkaliemia ciężka, wymagająca hospitalizacji	1 cykl
Hiperkaliemia łagodna, niewymagająca hospitalizacji	1 cykl
Trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej	Dożywotnio

Skuteczność kliniczna w innych subpopulacjach

Populacja badania *FIDELIO*, z którego zaczerpnięto większość parametrów klinicznych oraz jakości życia chorych, nie jest całkowicie spójna z populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny, ze względu na to, że w badaniu *FIDELIO* (subpopulacja chorych z badania *FIDELIO* zgodna z ChPL) [REDACTED] chorych stosowało insuliny w ramach terapii podstawowej, natomiast wskazanie w niniejszej analizie obejmuje wyłącznie chorych stosujących insulinoterapię. Niemniej jednak w związku z wnioskami *Analizy klinicznej*, uwzględnienie w niniejszej analizie, w wariantcie podstawowym danych dla subpopulacji chorych z badania *FIDELIO* zgodnej z ChPL nie stanowi znacznego ograniczenia analizy.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty populacji oraz związane z nimi parametry kliniczne. Ze względu na dużą liczbę parametrów klinicznych, nie podano ich w niniejszym raporcie dla wszystkich wariantów populacji (znajdują się one jednak w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu). W poniższej tabeli podano jedynie podstawowe parametry dotyczące tych subpopulacji.

Tabela 19.
Podstawowe informacje dotyczące populacji uwzględnionych w analizie

[REDACTED]

Subpopulacje uwzględnione w analizie zostały zidentyfikowane na podstawie badania *FIDELITY*. Badanie *FIDELITY* łączy w sobie badania *FIDELIO* oraz *FIGARO*, które skupiają się na tych samych punktach końcowych, tj. początek niewydolności nerek, trwałe spadek eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu ≥ 4 tygodni oraz zgon z powodu niewydolności nerek.

Populacja 'CV history' dotyczy wyłącznie chorych, w których wystąpiło pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe, populacja 'BMI < 30' wyłącznie chorych z BMI mniejszym niż 30, zgodnie jej nazwą, natomiast populacje ITT (ang. *intention to treat* – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem) dotyczą wszystkich zakwalifikowanych pacjentów do badania, przed rozróżnieniem na schematy leczenia.

Jakość życia w modelu Markowa

Stany i podstany uwzględnione w wykorzystanym w analizie modelu Markowa wskazano w rozdziale 0. Dla poszczególnych stanów konieczne było określenie jakości życia chorych, w związku z koniecznością wyrażenia efektów zdrowotnych w postaci lat życia skorygowanych o jakość (na podstawie *Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań*).

Preferowaną przez AOTMiT (*Wytyczne AOTMiT*) oraz NICE (*NICE technology appraisal*) skalą oceny jakości życia jest kwestionariusz EQ-5D (europejski kwestionariusz do oceny jakości życia w 5 wymiarach). EQ-5D jest kwestionariuszem do oceny jakości życia w dwóch częściach: opisowej i liczbowej (EQ-VAS). Część opisowa zawiera 5 kategorii: mobilność, samoopieka, aktywności dnia codziennego, ból/dyskomfort, niepokój/depresja. W ramach każdej z kategorii na pytanie można odpowiedzieć: brak problemów, niewielkie problemy, ciężkie problemy. Stan zdrowia definiowany jest jako kombinacja wyników uzyskanych w poszczególnych kategoriach.

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

Zastosowano dwuetapowe podejście do obliczania jakości życia chorych w modelu.

W pierwszym etapie chorym przypisano jakość życia związaną ze stanem i podstanem w modelu, w jakim się znajdują (rozdział 0.). W drugim etapie uwzględniono mnożnik wartości jakości życia ze względu na wiek (rozdział 0.). W analizie podstawowej wartość jakości życia przypisana do chorego jest iloczynem jakości życia związaną ze stanem w modelu oraz mnożnika ze względu na wiek. W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie dostosowywano jakości życia do wieku chorych (mnożnik związany z wiekiem jest równy 1 dla pacjentów w każdym wieku).

W przypadku wystąpienia zgonu w analizie przyjęto zerową jakość życia chorych.

Ze względu na brak dowodów sugerujących, że finerenon ma jakikolwiek wpływ na jakość życia w niniejszej analizie przyjęto takie same wartości użyteczności w ramieniu FIN + BT oraz ramieniu BT.

Wartości użyteczności oraz uzasadnienie ich wyboru do analizy podstawowej i testowania w analizie wrażliwości przedstawiono w rozdziale 0. (Tabela 82.).

Jakość życia związana ze stanem w modelu

Chociaż badanie *FIDELIO* nie zostało zaprojektowane ani upoważnione do wyciągania wniosków dotyczących jakości życia, w niniejszej analizie wykorzystano dane z tego badania do oszacowania użyteczności dla stanów i podstanów w modelu oraz zmniejszenia użyteczności dla innych zdarzeń zdrowotnych. W tym celu przeprowadzono wielowymiarowe analizy EQ-5D-5L.

Model regresji wielowymiarowej obejmuje wszystkie stany i podstany modelu oraz inne zdarzenia zdrowotne uwzględniające wartości EQ-5D jako zmienne jak również korektę ze względu na wiek, płeć i wyjściową wartość EQ-5D. Wielowymiarową analizę przeprowadzono na całej populacji *FIDELIO*.

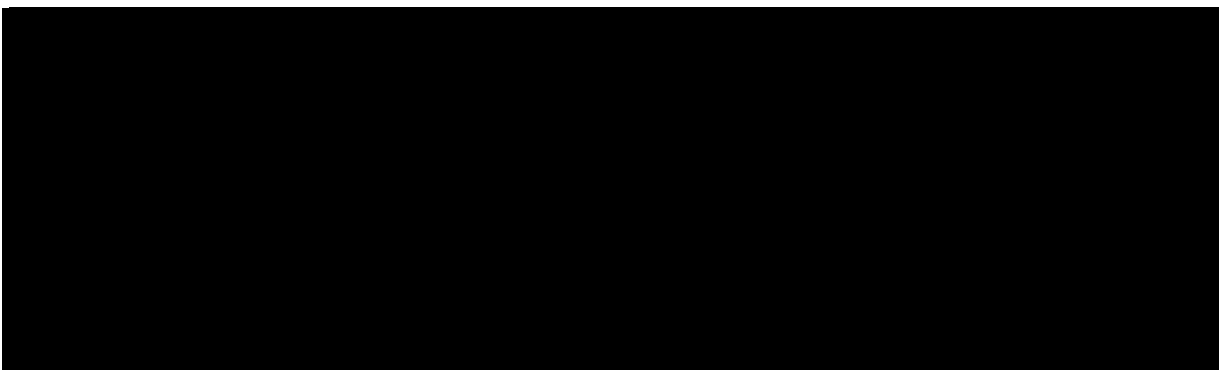
W analizie wrażliwości testowano warianty, w którym wszystkie dane wejściowe pochodzą z opublikowanych danych literaturowych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego (rozdział 0.).

Jakość życia dla podstanów bez zdarzenia sercowo-naczyniowego

Wartości EQ-5D wyznaczone za pomocą modelu wielowymiarowego i przypisane dla podstanów bez zdarzenia sercowo-naczyniowego w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20.

Wartości jakości życia z podstanach modelu bez zdarzenia sercowo-naczyniowego wykorzystane w analizie podstawowej



Jakość życia dla zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz innych zdarzeń zdrowotnych

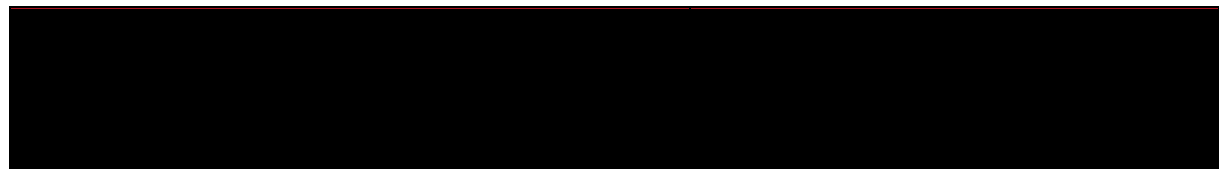
Do oszacowania zmniejszenia wartości jakości życia dla zdarzeń sercowo-naczyniowych i innych zdarzeń zdrowotnych zastosowano ten sam mieszany model regresji, co w przypadku podstanów przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Zmniejszenie wartości jakości życia spowodowane kolejnym zdarzeniem sercowo-naczyniowym jest obliczane jako średnie zmniejszenie jakości życia z powodu pierwszego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub niewydolności serca ważone rozkładem tych zdarzeń w badaniu *FIDELIO*.

W poniższej tabeli przedstawiono wartości EQ-5D dla zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz innych zdarzeń zdrowotnych wykorzystane w analizie podstawowej.

Tabela 21.

Zmniejszenie wartości jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz innych zdarzeń zdrowotnych wykorzystane w analizie podstawowej



Wartości jakości życia w podstanach modelu po zdarzeniu sercowo-naczyniowym zostały zmniejszone względem wartości w podstanach przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym.

Jakość życia związana z wiekiem chorych

Literatura dowodzi, że jakość życia zmienia się wraz z wiekiem chorych. W analizie uwzględniono wpływ wieku na wartości jakości życia modelowanych chorych.

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich, w celu określenia użyteczności dla populacji polskiej wykonano dodatkowo przegląd użyteczności dla populacji generalnej (załącznik 0.). W analizie podstawowej jako źródło użyteczności populacji generalnej wykorzystano najnowszą publikację opisującą pomiary użyteczności w populacji polskiej - *Golicki 2021*, w której opisywane są pomiary jakości życia z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D-5L. W *Golicki 2021* przedstawiono dane dla różnych grup wiekowych oraz płci (Tabela 22).

Tabela 22.

Wartości jakości życia populacji ogólnej uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie *Golicki 2021*

Grupa wiekowa	Średnia wartość jakości życia kobiet	Średnia wartość jakości życia mężczyzn	Liczba kobiet	Liczba mężczyzn
18-24	0,981	0,985	218	238
25-34	0,973	0,978	306	311
35-44	0,966	0,969	352	302
45-54	0,924	0,947	317	295
55-64	0,908	0,890	418	379
65-74	0,845	0,880	297	228
75≥	0,749	0,780	202	100

W modelowaniu wpływu wieku na jakość życia uwzględniono rozkład płci z badania *FIDELIO*. Wartości jakości życia dla populacji ogólnej wykorzystane w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23.

Wartości jakości życia populacji ogólnej uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie *Golicki 2021* z uwzględnieniem rozkładu płci z populacji *FIDELIO*

Zakres wieku	Średnia wartość jakości życia
18-24	0,984
25-34	0,977
35-44	0,968
45-54	0,940
55-64	0,895
65-74	0,870
75≥	0,771

Biorąc pod uwagę, że średni wiek chorych w badaniu *FIDELIO* na początku badania to [REDAKTOWANE] co odpowiada grupie wiekowej 65-74, wartości mnożników jakości życia dla wszystkich grup wiekowych obliczono jako iloraz wartość EQ-5D-5L dla danej grupy i wartości EQ-5D-5L dla grupy 65-74 lata (0,870). Wartości mnożnika jakości życia obliczone w ten sposób zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 24.

Wartości mnożników jakości życia ze względu na wiek pacjentów

Zakres wieku	Wartość mnożnika jakości życia
65-75	1,00
75≥	$\frac{0,771}{0,870} = 0,886$

Alternatywne źródła wartości jakości życia

Jako źródło alternatywnych wartości jakości życia wykorzystano publikacje odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia (załącznik 0).

Jakość życia dla podstanów bez zdarzenia sercowo-naczyniowego

Stanom przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym CKD 1/2, CKD 3, CKD 4 oraz CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego przypisano wartości jakości życia oparte na publikacji *Jesky 2016*, ponieważ wyłącznie w tej publikacji podano wartości jakości życia we wszystkich analizowanych podstanach. Ze względu na to, że cukrzyca w analizowanej populacji występowała u 34% chorych (a nie 100%, w przypadku populacji docelowej niniejszej analizy),

do szacowania jakości życia wykorzystano zmniejszenie jakości życia dla cukrzycy, w porównaniu z brakiem cukrzycy, którą również podano w *Jesky 2016* (-0,108). Zatem wartości jakości życia dla poszczególnych podstanów, podane w *Jesky 2016*, pomniejszono o wartość $0,108 \times (100\% - 34\%) = 0,071$, aby uzyskać jakość życia dla chorych z cukrzycą w tych podstanach. Ostateczne wartości podano w tabeli podsumowującej (Tabela 26.).

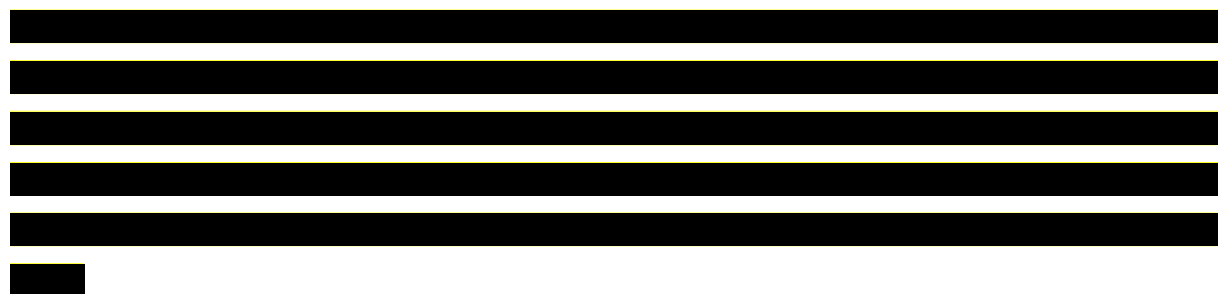


Tabela 25.

Wartości jakości życia w podstanach „dializoterapia” oraz „przeszczep” odnalezione w ramach przeglądu systematycznego do oceny jakości życia

Publikacja	Pacjentów	Średnia wartość EQ-5D
Dializoterapia²		
<i>Lee 2005</i>	416	0,449
<i>Zhang 2012</i>	61	0,68
<i>Wasserfallen 2004</i>	468	0,619
<i>Srisubat 2014</i>	140	0,55
<i>Li 2017</i>	195 ³	0,699
Przeszczep		
<i>Lee 2005</i>	209	0,712
<i>Zhang 2012</i>	8	0,83
<i>Li 2017</i>	60	0,753

Ze uwagi na to, że nie odnaleziono publikacji, w której podano różne wartości jakości życia dla przeszczepu ze względu na czas od zdarzenia (wartość dla zdarzenia oraz po zdarzeniu), przyjęto takie same wartości jakości życia dla podstanów „przeszczep (zdarzenie)” oraz „przeszczep (po zdarzeniu)”.

² W przypadku, gdy w publikacji podano wartości jakości życia osobno dla hemodializy oraz dializy otrzewnowej (*Lee 2005*, *Wasserfallen 2004*, *Srisubat 2014*), średnią jakość życia dla dializoterapii oszacowano uwzględniając rozkład pacjentów stosujących dializoterapie z *Gellert 2018* (95,3% hemodializa, 4,7% dializa otrzewnowa)

³ Podano wartości dla grupy oczekującej na przeszczep. 91,6% pacjentów z tej grupy jest dializowanych.

Podsumowanie wartości jakości życia testowanych w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26.
Wartości jakości życia w podstanach modelu przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym wykorzystane w niniejszej analizie

Podstan w modelu	Wartości jakości życia		Źródło danych testowanych w analizie wrażliwości
	Analiza podstawowa (FIDELIO)	Analiza wrażliwości	
CKD 1/2		0,779	Jesky 2016
CKD 3		0,729	
CKD 4		0,669	
CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego		0,659	
Dializoterapia		0,449	Lee 2005
Przeszczep nerki (zdarzenie)		0,712	
Przeszczep nerki (po zdarzeniu)		0,712	

Jakość życia dla zdarzenia sercowo-naczyniowego oraz innych zdarzeń zdrowotnych

Wśród odnalezionych publikacji jedynie *Bagust 2005* oraz *Clarke 2002* uwzględniły takie same zdarzenia sercowo-naczyniowe, jak te w niniejszej analizie, a więc zawał mięśnia sercowego, udar mózgu oraz niewydolność serca. *Bagust 2005* dostarcza pojedynczą wartość zmniejszenia jakości życia dla chorych, u których wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe, natomiast *Clarke 2002* dostarcza dwie wartości, ponieważ rozróżnia czas po zdarzeniu na dwa okresy: ostatnie 12 miesięcy od zdarzenia i okres powyżej 12 miesięcy od zdarzenia.

Zatem, ze względu na to rozróżnienie, zmniejszenie wartości jakości życia dla stanów „zawał mięśnia sercowego”, „udar mózgu” oraz „niewydolność serca” testowane w analizie wrażliwości zaczerpnięto z *Clarke 2002*. Jakości życia dotyczące ostatnich 12 miesięcy od zdarzenia przypisano do jakości życia w cyklu zdarzenia, natomiast jakości życia dotyczące okresu powyżej 12 miesięcy od zdarzenia, przypisano do jakości życia w cyklu po zdarzeniu.

Zmniejszenie wartości jakości życia spowodowane kolejnym zdarzeniem sercowo-naczyniowym jest obliczane jako średnie zmniejszenie jakości życia z powodu zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub niewydolności serca w cyklu zdarzenia, ważone, podobnie jak w analizie podstawowej, rozkładem tych zdarzeń w badaniu *FIDELIO*.

Nie modelowano innych wariantów zmniejszenia jakości życia w przypadku hiperkaliemii, migotania przedsionków oraz trwałego zmniejszenia eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, niż te uwzględnione w analizie podstawowej, ze względu na brak danych dotyczących tych stanów zdrowia w publikacjach odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego badań do oceny jakości życia.

Podsumowanie zmniejszenia jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń uwzględnionych w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.
Zmniejszenie wartości jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń uwzględnionych w modelu wykorzystane w niniejszej analizie

Zdarzenie	Zmniejszenie wartości jakości życia			
	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	w cyklu zdarzenia	w cyklu po zdarzeniu	w cyklu zdarzenia	w cyklu po zdarzeniu
Zawał mięśnia sercowego	■	■	-0,081	-0,044
Udar mózgu	■	■	-0,131	-0,199
Niewydolność serca	■	■	-0,058	-0,134
Kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe	■		■	
Migotanie przedsionków/trzepotanie przedsionków	■		n/d	
Hiperkaliemia ciężka, wymagająca hospitalizacji	■		n/d	
Hiperkaliemia łagodna, niewymagająca hospitalizacji	■		n/d	
Trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej	■		n/d	

Charakterystyka populacji

W niniejszej analizie wzięto pod uwagę subpopulację badania *FIDELIO* zgodną z ChPL. W populacji tej średni wiek wynosił ■ a odsetek mężczyzn wynosi ■ (na podstawie ■ pacjentów). Wyjściowy poziom eGFR oraz rozkład pacjentów w każdym stadium PChN były również brane pod uwagę, ponieważ mają one w modelu wpływ na progresję PChN i występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Średni wiek i płeć pacjentów uwzględniono do obliczenia śmiertelności podstawowej (rozdział 0.) oraz długości horyzontu czasowego (rozdział 0.).

Średnią masę ciała populacji w badaniu *FIDELIO* zaczerpnięto z publikacji *Bakris 2021*. Średnia masa ciała na początku badania wynosiła 86,8 kg (SD: 19,8 kg) w ramieniu FIN + BT

(n = 2 833) oraz 87,6 kg (SD: kg) w ramieniu BT (n = 2 841). Zatem średnia masa ciała dla wszystkich chorych włączonych do badania *FIDELIO* wynosi 87,2 kg i została obliczona jako średnia, ważona liczbą pacjentów w danych ramionach leczenia.

Średnią masę ciała uwzględniono do obliczenia dobowej dawki insuliny w wariacie alternatywnym analizy wrażliwości (rozdział 0.).

Przerwanie leczenia

W analizie podstawowej uwzględniono tymczasowe lub permanentne przerwanie leczenia finerenonem zgodnie z analizą badania *FIDELIO*. Na podstawie danych z badania *FIDELIO* uzyskano medianę czasu trwania leczenia dowolnym z badanych leków do czasu zakończenia badania (4 lata). W przypadku finerenonu ryzyko przedwczesnego przerwania leczenia w ciągu 4 lat od rozpoczęcia przyjmowania leku wynosi [REDACTED]. W modelu założono stałe ryzyko przedwczesnego przerwania leczenia, zatem ryzyko przerwania leczenia w cyklu jest równe [REDACTED]

[REDACTED] Wskaźnik trwałości, dotyczący prawdopodobieństwa kontynuacji leczenia finerenonem, został oparty na czteromiesięcznym wskaźniku przerwania leczenia dla ramienia FIN + BT i został dostosowany do długości horyzontu czasowego w modelu. Z chorymi, którzy przegrali leczenie w ramieniu FIN + BT wiążą się następujące skutki:

skuteczność kliniczna (prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu oraz wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych) u chorych, którzy przegrali leczenie w ramieniu FIN + BT, jest równa skuteczności klinicznej w ramieniu BT, koszty leczenia chorych, którzy przegrali leczenie w ramieniu FIN + BT są równe kosztom leczenia BT w kolejnych cyklach po przerwaniu leczenia.

Analiza podstawowa zakłada, że stosowanie leków w ramionach FIN + BT, ani BT nie jest przerywane wraz z rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Jednakże prawdopodobne jest polepszenie się stanu chorych, którym przeszczepiono nerkę lub którzy rozpoczęli dializoterapię, a w takim stanie mogą oni zdecydować o zaprzestaniu stosowania leków. Rozważany jest zatem wariant analizy wrażliwości, w którym stosowanie finerenonu zostaje przerwane wraz z rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego oraz wariant, w którym stosowanie leków terapii podstawowej zostaje przerwane wraz z rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego.

Dyskontowanie

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

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

Analiza kosztów

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

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

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

- koszty leków;
- koszty leczenia nerkozastępczego, w tym:
 - koszty dializoterapii;
 - koszty przeszczepienia nerki;
 - koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
 - koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych;
 - koszty leczenia hiperkaliemii;
 - koszty leczenia migotania przedsionków.

Wymienione kategorie kosztowe składają się na całkowite koszty różniące oceniane technologie medyczne.

Pozostałą kategorię kosztów bezpośrednich: koszt przepisania i podania leków uznano za nieróżniące, zaliczając je do kategorii kosztów wspólnych. Koszty te (jako koszty wspólne dla technologii wnioskowanej i komparatora) nie mają wpływu na wyniki analizy. Nie były zatem ostatecznie brane pod uwagę w obliczeniach. W poniższej tabeli (Tabela 28.) wyszczególniono poszczególne koszty nieróżniące oraz przedstawiono zasadność kwalifikacji do kategorii kosztów nieróżniących.

Tabela 28.
Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne

Kategoria kosztowa	Uzasadnienie kwalifikacji
Koszt przepisania i podania leków	Dotyczy wszystkich chorych leczonych technologią ocenianą i komparatorem w tej samej wysokości

Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych, raportów *Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013*, *Gellert 2018*, *Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018*, publikacji *Drabczyk 2022*, *Janiszewska 2021*, *Gierlotka 2018*, *Myśliwiec 2011*, *Czyżewski 2014*, *Hornik 2014*, *Klimczak 2017*, *Wróbel 2008*, opracowań *Hemodializa 2015*, *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego 2016* oraz *AE Xarelto 2019*, *AE Levemir 2014*, *AWA Forxiga 2021* i *AWA Ketosteril 2015*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [*dane dostarczone przez Wnioskodawcę*]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, ambulatoryjna opieka specjalistyczna i świadczenia kontraktowane odrębnie przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie*].

Koszt leków

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

Ze względu na dużą liczbę substancji oraz ich prezentacji wchodzących w skład grup leków stosowanych w ramach leczenia podstawowego (tj. inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE), blokery receptora angiotensyny II (ARB), leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne,

antagoniści wapnia, statyny, leki przeciwplatekcyjne, insuliny, metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz akarboza) do szacowania kosztów tych grup lekowych wykorzystano koszty podstaw limitu oraz średnie dawkowanie substancji wyznaczających podstawy limitu w danej grupie leków.

Dawkowanie leków

FINERENON

Na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego Kerendia®* określono, że w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 zalecana dawka docelowa finerenonu wynosi 20 mg raz na dobę. W zależności od poziomu eGFR zalecane są różne dawki początkowe. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29.

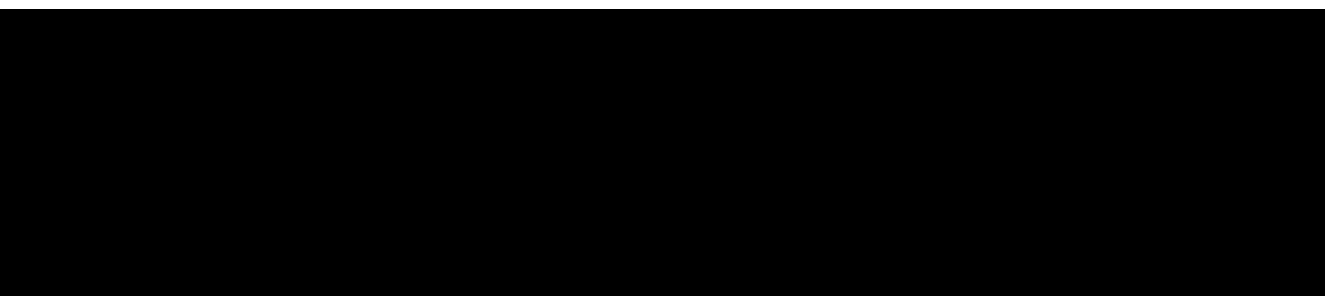
Początkowe dawkowanie finerenonu zalecane przez ChPL Kerendia®

Podstan modelu	eGFR (ml/min/1,73m ²)	Zalecana dawka początkowa, raz na dobę (mg)
CKD ½	≥60	20,00
CKD 3	30 - 60	10,00
CKD 4	25 - 30	10,00
	15 - 25	Niezalecana
CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego	<15	Niezalecana

W analizie podstawowej przyjęto, iż część chorych stosuje dawkę równą 10 mg a część chorych stosuje dawkę 20 mg. Rozkład pacjentów stosujących odpowiednie dawki finerenonu przyjęto na podstawie liczby pacjento-cyklów z analizy badania *FIDELIO* i przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Dawkowanie finerenonu w ramieniu FIN + BT przyjęte na podstawie badania *FIDELIO*



dawkę 20 mg.

INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY

W ramach inhibitorów konwertazy angiotensyny (iACE) wyróżnia się następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę (w ramach grupy limitowej 44.0, *Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone*):

- ⊗ benazeprylu chlorowodorek,
- ⊗ chinapryl,
- ⊗ cilazapryl,
- ⊗ enalapril,
- ⊗ lizynopryl,
- ⊗ lizynopryl + amlodypina,
- ⊗ lizynopryl + hydrochlorotiazyd,
- ⊗ peryndopryl,
- ⊗ peryndopryl + amlodypina,
- ⊗ peryndopryl z arginina,
- ⊗ peryndopryl z arginina + amlodypina,
- ⊗ peryndopryl z arginina + indapamid,
- ⊗ perindoprilu sól tert-butyloaminowa,
- ⊗ perindoprilu sól tert-butyloaminowa + amlodypina,
- ⊗ perindoprilu sól tert-butyloaminowa + indapamid,
- ⊗ peryndoprylu tozylan + amlodypina,
- ⊗ peryndoprylu tozylan + indapamid,
- ⊗ ramipryl,
- ⊗ ramipryl + felodypina,
- ⊗ ramipryl + hydrochlorotiazyd.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania inhibitorów konwertazy angiotensyny (iACE) wykorzystano podstawę limitu grupy limitowej 44.0, *Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone*, którą jest lek Vivace (ramipryl), tabl., 10 mg, 30 szt.

Według *ChPL Vivace*®, w leczeniu choroby nerek u pacjentów chorych na cukrzycę z mikroalbuminurią zalecana dawka początkowa ramiprylu wynosi 1,25 mg raz na dobę. Dawka powinna być stopniowo zwiększana w zależności od tolerancji substancji czynnej przez pacjenta. Zalecane jest podwojenie dawki do 2,5 mg raz na dobę po dwóch tygodniach leczenia, a następnie do 5 mg po kolejnych dwóch tygodniach. Dawka dobową ramiprylu zalecana przez WHO wynosi 2,5 mg [WHOCC].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową ramiprylu równą 2,5 mg. W analizie wrażliwości testowano średnie dawki dobowe równe 1,25 mg (wariant minimalny) oraz 5 mg (wariant maksymalny).

BLOKERY RECEPTORA ANGIOTENSYNY II

W ramach blokerów receptora angiotensyny II (ARB) wyróżnia się następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę (w ramach grupy limitowej 45.0, *Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone*):

- ⊗ amlodypina + walsartan,
- ⊗ amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd,
- ⊗ cyleksetylu kandesartan,
- ⊗ cyleksetylu kandesartan + amlodypina,
- ⊗ cyleksetylu kandesartan + hydrochlorotiazyd,
- ⊗ irbesartan,
- ⊗ losartan,
- ⊗ losartan + hydrochlorotiazyd,
- ⊗ losartan potasu,
- ⊗ losartan potasu + hydrochlorotiazyd,
- ⊗ losartan wapnia,
- ⊗ losartan wapnia + amlodypina,
- ⊗ losartan wapnia + hydrochlorotiazyd,
- ⊗ telmisartan,
- ⊗ telmisartan + amlodypina,
- ⊗ telmisartan + hydrochlorotiazyd,
- ⊗ walsartan,
- ⊗ walsartan + hydrochlorotiazyd.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania blokerów receptora angiotensyny II (ARB) wykorzystano podstawę limitu grupy limitowej 45.0, *Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone*, którą jest lek Avasart Plus (amlodypina + walsartan), tabl. powł., 5+160 mg, 28 szt.

Według *ChPL Avasart Plus*®, zalecaną dawką substancji złożonej amlodypina + walsartan jest 1 tabletkę na dobę.

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową substancji złożonej amlodypina + walsartan równą 1 tabl. leku Avasart Plus 5+160 mg. Nie testowano alternatywnych wartości dawkowania substancji złożonej amlodypina + walsartan.

LEKI BETA-ADRENOLITYCZNE

W ramach leków beta-adrenolitycznych wyróżnia się następujące grupy limitowe oraz, dotyczące tych grup, następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę:

- ⊕ 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego:
 - propranolol,
 - propranololu chlorowodorek,
 - sotalol,
 - sotalolu chlorowodorek,
- ⊕ 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego:
 - acebutolol,
 - acebutololu chlorowodorek,
 - bisoprolol,
 - bisoprololu fumaran,
 - karwedilol,
 - metoprolol,
 - metoprololu winian,
 - nebiwolol,
 - nebiwololu chlorowodorek.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania leków beta-adrenolitycznych wykorzystano podstawy limitu dla grup limitowych 39.0, *Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego* oraz 40.0, *Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego*, którymi są odpowiednio lek Propranolol Accord (propranololu chlorowodorek), tabl. powl., 40 mg, 50 szt. oraz NebivoLEK (nebiwolol), tabl., 5 mg, 56 szt.

Leki beta-adrenolityczne – nieselektywne

Według *ChPL Propranolol Accord*[®], zalecaną dawką początkową propranololu chlorowodorku w większości wskazań jest od 2 do 3 tabletek 40 mg na dobę (dławica piersiowa, migrena, drżenie samoistne, nadciśnienie tętnicze, stan po zawale mięśnia sercowego, nadciśnienie

wrotne) lub od 3 do 4 tabletek 10 - 40 mg na dobę (kardiomiopatia przerostowa zawężająca, tyreotoksykoza). W zaburzeniach rytmu serca zalecana dawka początkowa propranololu chlorowodorku to 10 mg do 40 mg od 2 do 3 razy na dobę. W zależności od wskazania maksymalne dawki wynoszą od 80 mg do 240 mg. W nadciśnieniu tętniczym zazwyczaj stosowane dawki to 160 mg - 320 mg na dobę. Ponieważ stężenie propranololu może być zwiększone u pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności nerek należy zachować ostrożność rozpoczynając leczenie i ustalając dawkę początkową. Zatem średnie dawkowanie wśród pacjentów z PChN nie powinno być większe niż w przypadku innych wskazań, opisanych w *ChPL Propranolol Accord*®.

W związku z tym w niniejszej analizie przyjęto minimalny wariant średniego dawkowania propranololu chlorowodorku równy 80 mg (2 tabletki 40 mg) na dobę oraz maksymalny wariant średniego dawkowania propranololu chlorowodorku równy 160 mg (4 tabletki 40 mg) na dobę. W analizie podstawowej przyjęto średnią arytmetyczną dawkowania minimalnego i maksymalnego (120 mg na dobę). Warianty minimalny oraz maksymalny testowano w analizie wrażliwości.

Leki beta-adrenolityczne – selektywne

Według *ChPL NebivoLEK*®, zarówno u pacjentów z niewydolnością nerek, jak i u pacjentów w wieku powyżej 65 lat⁴, zalecana dawka początkowa nebiwololu wynosi 2,5 mg na dobę. W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 5 mg. Ze względu na ograniczone doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 75 lat należy zachować ostrożność i starannie kontrolować stan pacjentów. Dawka dobową nebiwololu zalecana przez WHO wynosi 5 mg [*WHOCC*].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową nebiwololu równą 2,5 mg, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość alternatywną równą 5 mg.

LEKI MOCZOPĘDNE

W ramach leków moczopędnych wyróżnia się następujące grupy limitowe oraz dotyczące tych grup następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę:

- ⊕ 36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe:

⁴ Wiek wejścia do modelu przyjęty w analizie podstawowej wynosi 65,8 lat

amilorydu chlorowodorek + hydrochlorotiazyd,
indapamid,
indapamid + amlodypina,
klopamid,

- ⊕ 37.0, Leki moczopędne - pętlowe:
furosemid.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania leków moczopędnych wykorzystano podstawy limitu dla grup limitowych 36.0, *Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe* oraz 37.0, *Leki moczopędne - pętlowe*, którymi są kolejno lek Indix SR (indapamid), tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg, 30 szt. oraz Furosemidum Polpharma (furosemid), tabl., 40 mg, 30 szt.

Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe

Według *ChPL Indix SR*[®], zalecana dawka początkowa indapamidu wynosi 1,5 mg (1 tabletkę). W ciężkiej niewydolności nerek leczenie jest jednak przeciwwskazane. Warto zaznaczyć, że lek Indix SR uwzględniony jest w niniejszej analizie jedynie w celu oszacowania średniego dawkowania i kosztów stosowania leków moczopędnych w leczeniu podstawowym. Ponieważ leki moczopędne były stosowane w badaniu klinicznym *FIDELIO*, na którym niniejsza analiza bazuje, uzasadnione jest uwzględnić indapamid, który stanowi podstawę grupy limitowej 36.0, *Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe*, wśród stosowanych leków, mimo przeciwwskazania w ciężkiej niewydolności nerek.

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową indapamidu równą 1,5 mg. Dawka dobową indapamidu zalecana przez WHO wynosi 2,5 mg [*WHOCC*]. Taką dawkę przyjęto w alternatywnym wariantcie, testowanym w analizie wrażliwości.

Leki moczopędne – pętlowe

Według *ChPL Furosemidum Polpharma*[®], zalecana początkowa jednorazowa dawka furosemidu wynosi od 40 do 80 mg (1 - 2 tabletek), podawana rano. W razie potrzeby dawkę początkową można zwiększyć lub zmniejszyć. Ustaloną jednorazową dawkę podtrzymującą można podawać 1-2 razy na dobę, co drugą dobę, lub przez 2-4 kolejne dni każdego tygodnia. W przewlekłej niewydolności nerek stosowano dawki do 4 g na dobę. Dawka dobową furosemidu zalecana przez WHO wynosi 40 mg [*WHOCC*].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową furosemidu równą 40 mg, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant minimalny, w którym średnia

dawka wynosi 40 mg, 2 razy w tygodniu (11,43 mg na dobę), oraz wariant maksymalny, w którym średnia dawka wynosi 80 mg, 2 razy na dobę (160 mg na dobę).

ANTAGONIŚCI WAPNIA

W ramach leków z grupy antagoniści wapnia wyróżnia się następujące grupy limitowe oraz dotyczące tych grup następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę:

- ⊕ 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny:
amlodypina,
amlodypina bezylanu,
felodypina,
lacydypina,
nitrendypina,
ramipryl + amlodypina,
- ⊕ 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil:
werapamilu chlorowodrek.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania leków z grupy antagoniści wapnia wykorzystano podstawy grup limitowych 41.0, *Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny* 42.0, *Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil*, którymi są kolejno Agen (amlodypina), tabl., 5 mg, 30 szt. oraz Staveran (werapamilu chlorowodrek), tabl. powł., 120 mg, 20 tabl.

Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny

Według *ChPL Agen*[®], zwykle dawka początkowa amlodypiny w leczeniu zarówno nadciśnienia, jak i choroby niedokrwiennej serca, wynosi 5 mg raz na dobę. Możliwe jest zwiększenie dawki, aż do maksymalnej dawki 10 mg raz na dobę, w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta. Jednakże nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z PChN. Dawka dobową amlodypiny zalecana przez WHO wynosi 5 mg [WHOCC].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową amlodypiny równą 5 mg, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość alternatywną równą 10 mg.

Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil

Według *ChPL Staveran*[®], we wszystkich opisanych wskazaniach dobową dawkę werapamilu chlorowodorku wynosi od 240 mg do 360 mg. Podczas długookresowego stosowania dawka dobową nie powinna przekraczać 480 mg. Po długim stosowaniu werapamilu chlorowodorku zaleca się stopniowe zmniejszanie dawki, natomiast gwałtowne odstawienie leku jest zabronione. Dawka dobową werapamilu zalecana przez WHO wynosi 240 mg [*WHOCC*].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową werapamilu chlorowodorku równą 240 mg, natomiast w analizie wrażliwości testowano wartość alternatywną równą 360 mg.

STATYNY

W ramach statyn wyróżnia się następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę (w ramach grupy limitowej 46.0, *Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA*):

- ⊕ atorwastatyna,
- ⊕ lowastatyna,
- ⊕ rozuwastatyna,
- ⊕ symwastatyna.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania statyn wykorzystano podstawę limitu grupy limitowej 46.0, *Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA*, którą jest lek Romazic (rozuwastatyna), tabl. powl., 30 mg, 30 szt.

Według *ChPL Romazic*[®], zalecana dawka początkowa rozuwastatyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wynosi 5 mg. Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie dawki 40 mg jest przeciwwskazane u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, natomiast stosowanie produktu Romazic w jakiegokolwiek dawce jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Warto zaznaczyć, że lek Romazic uwzględniony jest w niniejszej analizie jedynie w celu oszacowania średniego dawkowania i kosztów stosowania statyn w leczeniu podstawowym. Ponieważ statyny były stosowane w badaniu klinicznym *FIDELIO*, na którym niniejsza analiza bazuje, uzasadnione jest uwzględnić rozuwastatynę, która stanowi podstawę grupy limitowej 46.0, *Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA*, wśród stosowanych leków, mimo przeciwwskazania w ciężkiej niewydolności nerek.

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową rozuwastatyny równą 5 mg. Dawka dobową rozuwastatyny zalecana przez WHO wynosi 10 mg [WHOCC]. Taką dawkę przyjęto w alternatywnym wariantcie, testowanym w analizie wrażliwości.

LEKI PRZECIWPŁYTKOWE

W ramach leków przeciwplatek wyróżnia się następujące grupy limitowe oraz, dotyczące tych grup, następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę:

- ⊕ 23.1, Doustne leki przeciwplatekowe - kłopidogrel:
kłopidogrel,
- ⊕ 23.2, Doustne leki przeciwplatekowe - tyklopidyna:
tyklopidyny chlorowodorek,

Do szacowania kosztów oraz dawkowania leków przeciwplatekowych wykorzystano podstawy limitu dla grup limitowych 23.1, *Doustne leki przeciwplatekowe - kłopidogrel* oraz 23.2, *Doustne leki przeciwplatekowe - tyklopidyna*, którymi są odpowiednio lek Agregex (kłopidogrel), tabl. powł., 75 mg, 28 szt. oraz Aclostin (tyklopidyny chlorowodorek), tabl. powł., 0,25 g, 60 szt.

Leki przeciwplatekowe - kłopidogrel

Według *ChPL Agregex*®, zalecana dawka kłopidogrelu wynosi 75 mg na dobę. Dawka dobową kłopidogrelu zalecana przez WHO wynosi 75 mg [WHOCC].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową kłopidogrelu równą 75 mg. Nie testowano alternatywnych wartości dawkowania kłopidogrelu.

Leki przeciwplatekowe - tyklopidyna

Według *ChPL Aclostin*®, dawkowanie tyklopidyny chlorowodoru wynosi zwykle 250 mg (1 tabletkę powlekaną), 2 razy na dobę. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy zachować szczególną ostrożność i w razie konieczności zmniejszyć dawki. Dawka dobową tyklopidyny zalecana przez WHO wynosi 500 mg [WHOCC].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową tyklopidyny chlorowodoru równą 500 mg. Nie testowano alternatywnych wartości dawkowania tyklopidyny chlorowodoru

INSULINY

W ramach terapii hipoglikemizujących - insulin wyróżnia się następujące grupy limitowe oraz, dotyczące tych grup, następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę:

14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich:

insulina neutralna,
 insulina aspart,
 insulina glulisine,
 insulina ludzka,
 insulina izofanowa,
 insulina lizpro,
 insulina neutralna + insulina izofanowa,
 insulina lizpro + zawiesina protaminowa insuliny lizpro,

14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny:

- ⊕ insulina degludec,
- ⊕ insulina degludec + insulina aspart,
- ⊕ insulina detemir,
- ⊕ insulina glargine.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania insulin wykorzystano podstawy limitu dla grup limitowych 14.1, *Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich* oraz 14.3, *Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny*, którymi są odpowiednio lek Insuman Comb 25 (insulina ludzka), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml oraz Abasaglar (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml, 10 wkł. po 3 ml.

Terapie hipoglikemizujące - insulina ludzka

Według *ChPL Insuman Comb*®, średnie zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,5 do 1,0 j.m./kg m.c./dobę. Podstawowe zapotrzebowanie stanowi 40-60% całkowitej dawki dobowej. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a także u pacjentów w podeszłym wieku zapotrzebowanie może być zmniejszone. Dawka dobową insuliny ludzkiej zalecana przez WHO wynosi 40 j.m. [WHOCC].

W związku z tym, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentów w podeszłym wieku zapotrzebowanie na insulinę jest mniejsze niż średnie zapotrzebowanie przedstawione w *ChPL Insuman Comb*®, w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową insuliny

ludzkiej równą 40 j.m. W analizie wrażliwości przetestowano wariant alternatywny, w którym średnia dawka dobową (87,20 j.m.) została obliczona jako iloczyn maksimum zakresu średniego zapotrzebowania na insulinę, wynoszącego 1,0 j.m./kg m.c./dobę oraz średniej masy ciała pacjentów z badania *FIDELIO* (*Bakris 2021*), wynoszącej 87,2 kg. Nie testowano wariantu minimalnego, w oparciu o minimum zakresu średniego zapotrzebowania na insulinę, ze względu na to, że uzyskana wartość (43,60 j.m.) jest większa od wartości przyjętej w analizie podstawowej.

Terapie hipoglikemizujące - insulina glargine

Według *ChPL Abasaglar[®]*, lek ten przeznaczony jest do stosowania raz na dobę, a dawkowanie należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Dawka dobową insuliny glargine zalecana przez WHO wynosi 40 j.m. [*WHOCC*].

Ze względu na takie same, jak w przypadku insuliny ludzkiej, DDD zalecanie przez WHO oraz na brak szczegółowych informacji na temat dawkowania insuliny glargine w *ChPL Abasaglar[®]*, średnie dawkowanie tej substancji czynnej przyjęto na tym samym poziomie w przypadku insuliny ludzkiej. Zatem w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową insuliny glargine równą 40 j.m., a analizie wrażliwości przetestowano wariant alternatywny, w którym średnia dawka dobową wynosi 87,20 j.m.

METFORMINA

W ramach terapii hipoglikemizujących – metformina wyróżnia się następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę (w ramach grupy limitowej 15.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina*):

- ⊗ metformina,
- ⊗ metforminy chlorowodorek,

Do szacowania kosztów oraz dawkowania metforminy wykorzystano podstawę limitu grupy limitowej 15.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina*, którą jest lek Formetic (metforminy chlorowodorek), tabl. powł., 1000 mg, 120 szt.

Według *ChPL Formetic[®]*, początkowa zalecana dawka metforminy chlorowodoru to 500 - 850 mg 2 - 3 razy na dobę, a maksymalna dawka dobową wynosi 3 000 mg. Dawka dobową

metforminy zalecana przez WHO wynosi 2 000 mg [WHOCC]. Jednak 1 000 mg metforminy chlorowodorku odpowiada 780 mg metforminy (*ChPL Formetic*®), co sugeruje, że dawka dobową metforminy chlorowodorku zalecana przez WHO wynosi około 2 550 mg.

W analizie podstawowej średnią dawkę dobową metforminy chlorowodorku oszacowano w oparciu o zakres początkowej zalecanej dawki według *ChPL Formetic*®. Wartością minimalną tego zakresu jest 500 mg, 2 razy na dobę, a wartością maksymalną 850 mg, 3 razy na dobę. Zatem średnią dawkę dobową metforminy chlorowodorku przyjęto jako średnią arytmetyczną tych dwóch wartości, na poziomie 1 775,0 mg ($(2 * 500 \text{ mg} + 3 * 850 \text{ mg}) / 2 = 1000 \text{ mg} + 2550 \text{ mg} / 2 = 1775 \text{ mg}$). W analizie wrażliwości testowano minimalne i maksymalne średnie dawki dobowe równe 1 000 mg (wartość minimalna zakresu początkowej zalecanej dawki) oraz 3 000 mg (maksymalna dawka dobową według *ChPL Formetic*®).

POCHODNE SULFONYLOMOCZNIKA

W ramach terapii hipoglikemizujących – pochodne sulfonylomocznika wyróżnia się następujące substancje czynne w lekach dostępnych w aptece na receptę (w ramach grupy limitowej 16.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika*):

- ⊕ gliklazyd,
- ⊕ glimepiryd,
- ⊕ glipizyd.

Do szacowania kosztów oraz dawkowania pochodnych sulfonylomocznika wykorzystano podstawę limitu grupy limitowej 16.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika*, którą jest lek Amaryl (glimepiryd), tabl., 4 mg, 30 szt.

Według *ChPL Amaryl*®, początkowo glimepiryd podaje się w dawce 1 mg/dobę. Zwykle pojedyncza dawka dobową glimepirydu jest wystarczająca. W przypadku braku zadowalającej skuteczności, dawkę należy zwiększać stopniowo na podstawie wyników kontroli glikemii, w 1-2 tygodniowych odstępach między kolejnymi wielkościami dawek, do dawki 2, 3 lub 4 mg glimepirydu w ciągu doby. Dawka większa niż 4 mg/dobę daje lepsze wyniki tylko w wyjątkowych przypadkach. W ciężkich zaburzeniach czynności nerek glimepiryd jest przeciwwskazany. Warto zaznaczyć, że lek Amaryl uwzględniony jest w niniejszej analizie jedynie w celu oszacowania średniego dawkowania i kosztów stosowania pochodnych sulfonylomocznika w leczeniu podstawowym. Ponieważ pochodne sulfonylomocznika były stosowane w badaniu klinicznym *FIDELIO*, na którym niniejsza analiza bazuje, uzasadnione

jest uwzględnić glimepiryd, który stanowi podstawę grupy limitowej 16.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika*, wśród stosowanych leków, mimo przeciwwskazania w ciężkiej niewydolności nerek. Dawka dobową glimepirydu zalecana przez WHO wynosi 2 mg [WHOCC].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową glimepirydu równą 2 mg. W analizie wrażliwości testowano wariant minimalny, w którym średnią dawkę dobową jest najmniejsza z zalecanych dawek przez *ChPL Amaryl®* (1 mg), oraz wariant maksymalny, w którym średnią dawkę dobową jest największa z zalecanych dawek przez *ChPL Amaryl®* (4 mg).

AKARBOZA

W ramach terapii hipoglikemizujących – akarboza wyróżnia się wyłącznie akarbozę jako substancję czynną w lekach dostępnych w aptece na receptę (w ramach grupy limitowej 17.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza*).

Do szacowania kosztów oraz dawkowania akarbozy wykorzystano podstawę limitu grupy limitowej 17.0, *Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza*, którą jest lek Adeksa (akarboza), tabl., 100 mg, 30 szt.

Według *ChPL Adeksa®*, średnia dawka akarbozy wynosi 300 mg na dobę, natomiast dawkowanie należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta. Leczenie powinno się rozpoczynać od dawki 50 mg raz na dobę, przechodząc do dawki 3 razy 100 mg na dobę przez 3 miesiące. Zalecane jest dawkowanie, które przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 31.
Dawkowanie akarbozy według *ChPL Adeksa®*

Czas od rozpoczęcia leczenia akarbożą	Zalecana dawka dobową (mg)	Liczba mniejszych dawek, na które zalecane rozłożenie dawki dobowej
1 – 3 dzień	50	1
4 – 6 dzień	100	2
7 – 13 dzień	150	3
14 – 16 dzień	200	3
17 – 19 dzień	250	3
Od 4 do 8 tygodnia	300	3

W niektórych przypadkach może być konieczne dalsze zwiększenie dawki do 600 mg/dobę (w 3 dawkach w ciągu dnia). W ciężkich zaburzeniach czynności nerek akarboza jest

przeciwwskazana. Warto zaznaczyć, że lek Adeksa uwzględniony jest w niniejszej analizie jedynie w celu oszacowania średniego dawkowania i kosztów stosowania akarbozy w leczeniu podstawowym. Ponieważ akarboza była stosowana w badaniu klinicznym *FIDELIO*, na którym niniejsza analiza bazuje, uzasadnione jest uwzględnić ją wśród stosowanych leków, mimo przeciwwskazania w ciężkiej niewydolności nerek. Dawka dobową akarbozy zalecana przez WHO wynosi 300 mg [*WHOCC*].

W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto średnią dawkę dobową akarbozy równą 300 mg. Nie testowano alternatywnych wartości dawkowania akarbozy.

PODSUMOWANIE DAWKOWANIA LEKÓW STOSOWANYCH W TERAPII PODSTAWOWEJ

Poniżej przedstawiono podsumowanie dawkowania leków stosowanych w terapii podstawowej w ramach analizy podstawowej.

Tabela 32.
Dawkowanie leków stosowanych w terapii podstawowej (BT) przyjęte w analizie podstawowej

Grupa leków, jednostka dawkowania	Substancja czynna (podstawa limitu)	Dawka dobową	Dawkowanie na cykl	Dawkowanie na rok
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE), mg	Ramipryl	2,50	304,38	913,13
Blokery receptora angiotensyny II (ARB), tabl.	Amlodypina + walsartan	1,00	121,75	365,25
Leki beta-adrenolityczne, nieselektywne, mg	Propranololu chlorowodorek	120,00	14 610,00	43 830,00
Leki beta-adrenolityczne, selektywne, mg	Nebiwolol	2,50	304,38	913,13
Leki moczopędne, tiazydowe i sulfonamidowe, mg	Indapamid	1,50	182,63	547,88
Leki moczopędne, pętlowe, mg	Furosemid	40,00	4 870,00	14 610,00
Antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny, mg	Amlodypina	5,00	608,75	1 826,25
Antagoniści wapnia, pochodne fenyloalkiloaminy, mg	Werapamilu chlorowodorek	240,00	29 220,00	87 660,00
Statyny, mg	Rozuwastatyna	5,00	608,75	1 826,25
Leki przeciwplatekcyjne – kłopidogrel, mg	Kłopidogrel	75,00	9 131,25	27 393,75
Leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyny chlorowodorek, mg	Tyklopidyny chlorowodorek	500,00	60 875,00	182 625,00
Terapie hipoglikemizujące - insulina ludzka, j.m.	Insulina ludzka	40,00	4 870,00	14 610,00
Terapie hipoglikemizujące - insulina glargine, j.m.	Insulina glargine	40,00	4 870,00	14 610,00

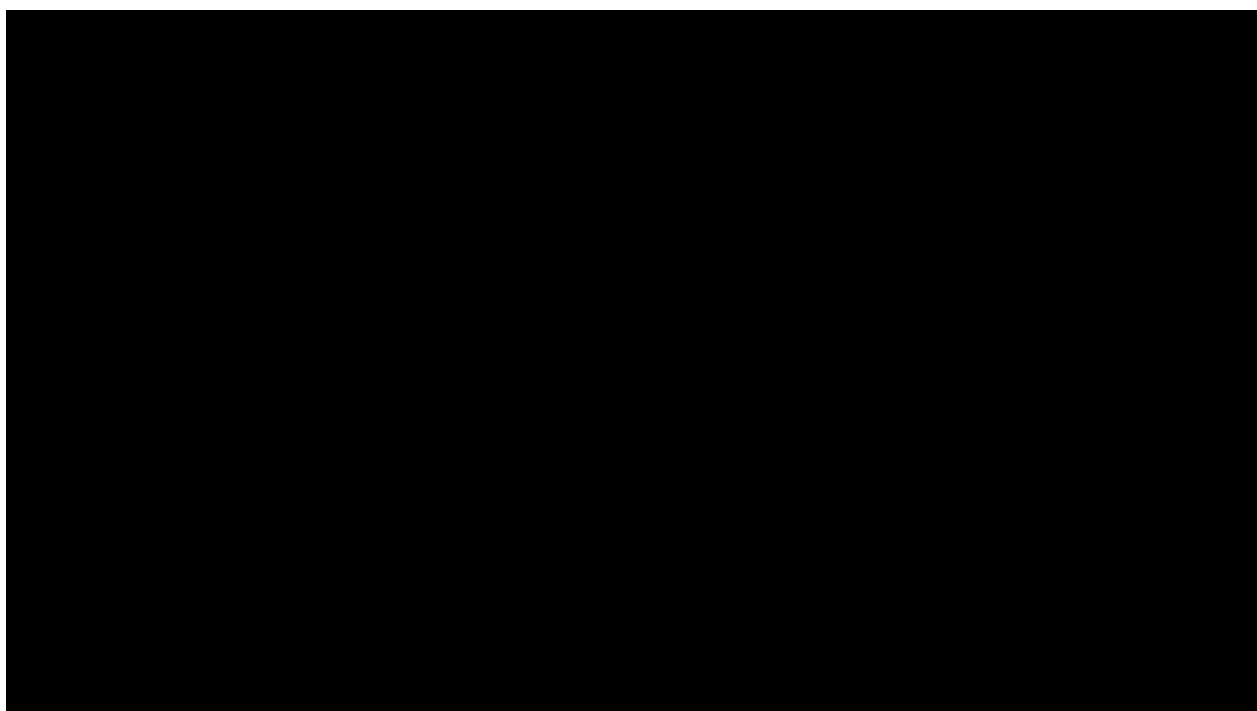
Grupa leków, jednostka dawkowania	Substancja czynna (podstawa limitu)	Dawka dobową	Dawkowanie na cykl	Dawkowanie na rok
Terapie hipoglikemizujące – metformina, mg	Metforminy chlorowodorek	1 775,00	216 106,25	648 318,75
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika, mg	Glimepiryd	2,00	243,50	730,50
Terapie hipoglikemizujące – akarboza, mg	Akarboza	300,00	36 525,00	109 575,00

Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 0. (Tabela 82.). Dawki leków stosowanych w terapii podstawowej w ramieniu FIN + BT są takie same jak w ramieniu BT.

Odsetek chorych w ramieniu BT, stosujących wybrane grupy leków, oszacowano na podstawie badania *FIDELIO*. Ze względu na to, że we wnioskowanej populacji docelowej wszyscy chorzy stosują insuliny, natomiast w badaniu *FIDELIO* insuliny stosowało [REDAKTOWANE] pacjentów, w analizie podstawowej uwzględniono, iż 100% chorych stosuje insulinę zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, a pozostałe substancje są stosowane w ramach BT przez chorych zgodnie z odsetkami z badania *FIDELIO*. W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym odsetek chorych stosujących poszczególne substancje został określony na podstawie badania *FIDELIO*. Szczegóły dotyczące tych scenariuszy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.

Udział poszczególnych grup leków stosowanych w ramach terapii podstawowej (BT)



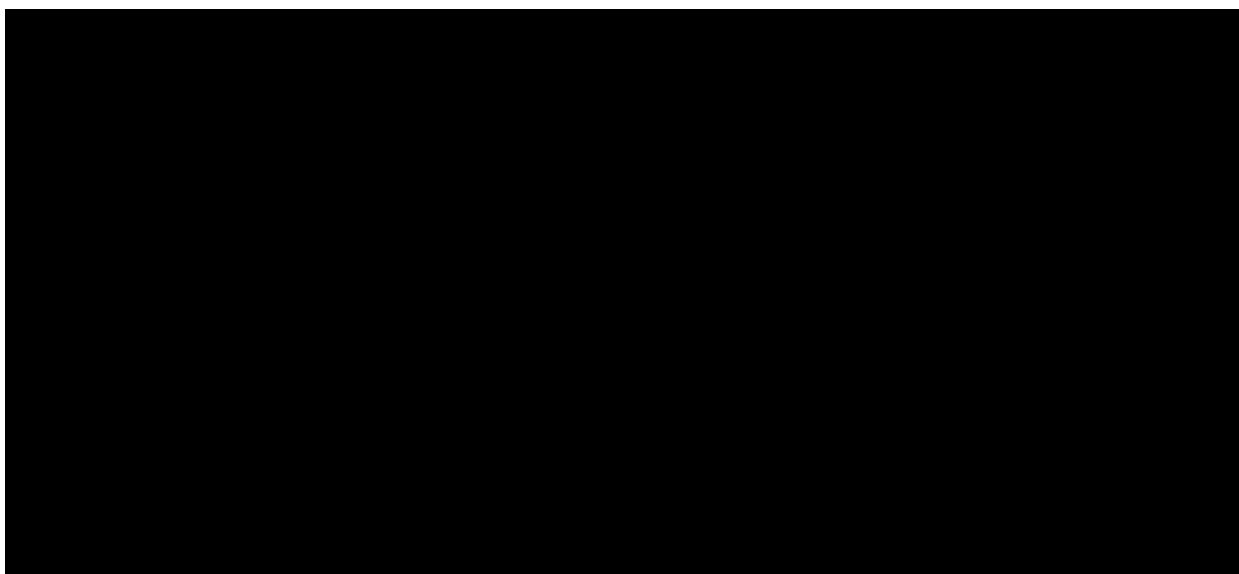
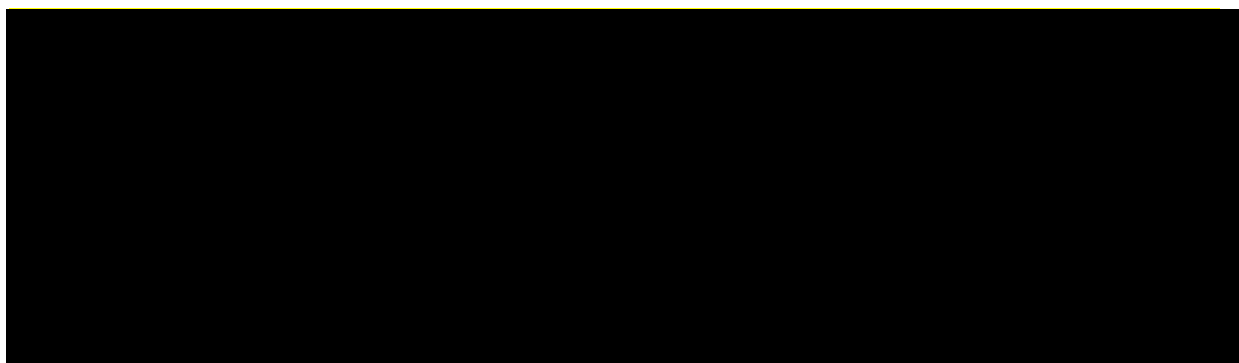
Ceny leków

FINERENON

Obecnie lek nie jest finansowany w analizowanym wskazaniu. W analizie zgodnie z wnioskiem refundacyjnym uwzględniono, że lek po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dostępny będzie w aptece na receptę i wydawany będzie świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania. Uwzględniono ponadto finansowanie leku w oddzielnej grupie limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 0. W związku z obecnością dwóch prezentacji leku Kerendia o dawkach 10 mg oraz 20 mg przyjęto, że opakowanie Kerendia® 20 mg, 14 tabl. będzie wyznaczało podstawę limitu w nowej grupie limitowej (udział opakowania z zalecaną dawką 20 mg będzie wyższy niż opakowania 10 mg).

Cenę zbytu netto finerenonu, za opakowanie zawierające 14 tabletek (10 mg lub 20 mg), otrzymano od Wnioskodawcy. [REDACTED]

[REDACTED] Zgodnie z zapisami *Ustawy o refundacji* wyznaczono urzędową cenę zbytu, cenę hurtową brutto oraz cenę detaliczną leku.



Wartości poszczególnych cen leku prezentuje poniższa tabela (Tabela 34.).

Tabela 34.
Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN)

Na podstawie wskazanego dawkowania oraz cen leków wyznaczono koszt leków w przeliczeniu na dobę, cykl (4 miesięczny) oraz w rocznym okresie. Wartości wskazano w poniższej tabeli.

Tabela 35.
Koszt technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)

LEKI STOSOWANE W TERAPII PODSTAWOWEJ

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące zawartości opakowań leków będących podstawami limitu grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej) oraz obliczenie liczby jednostek dawkowania w opakowaniach tych leków.

Tabela 36.

Obliczenie liczby jednostek w opakowaniach leków wyznaczających podstawę limitu grup uwzględnionych w terapii podstawowej

Grupa leków, jednostka dawkowania	Podstawa limitu			
	Substancja czynna	Prezentacja	Kod GTIN	Liczba jednostek w opakowaniu
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE), mg	Ramipryl	Vivace, tabl., 10 mg, 30 szt.	05909990610532	300,00
Blokery receptora angiotensyny II (ARB), tabl.	Amlodypina + walsartan	Avasart Plus, tabl. powł., 5+160 mg, 28 szt.	05909991342838	28,00
Leki beta-adrenolityczne, nieselektywne, mg	Propranololu chlorowodorek	Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg, 50 szt.	05909991033590	2 000,00
Leki beta-adrenolityczne, selektywne, mg	Nebiwolol	NebivoLEK, tabl., 5 mg, 56 szt.	05907626703597	280,00
Leki moczopędne, tiazydowe i sulfonamidowe, mg	Indapamid	Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg, 30 szt.	05909991025014	45,00
Leki moczopędne, pętlowe, mg	Furosemid	Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg, 30 szt.	05909990135028	1 200,00
Antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny, mg	Amlodypina	Agen, tabl., 5 mg, 30 szt.	05909991098926	150,00
Antagoniści wapnia, pochodne fenyloalkilaminy, mg	Werapamilu chlorowodorek	Staveran, tabl. powł., 120 mg, 20 tabl.	05909990045419	2 400,00

Grupa leków, jednostka dawkowania	Podstawa limitu			
	Substancja czynna	Prezentacja	Kod GTIN	Liczba jednostek w opakowaniu
Statyny, mg	Rozuwastatyna	Romazic, tabl. powł., 30 mg, 30 szt.	05909991435981	900,00
Leki przeciwplatekcyjne - kłopidogrel, mg	Kłopidogrel	Agregex, tabl. powł., 75 mg, 28 szt.	05909990754748	2 100,00
Leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyny chlorowodorek, mg	Tyklopidyny chlorowodorek	Aclotin, tabl. powł., 0,25 g, 60 szt.	05909990334971	15 000,00
Terapie hipoglikemizujące - insulina ludzka, j.m.	Insulina ludzka	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 x 3 ml	05909990672585	1 500,00
Terapie hipoglikemizujące - insulina glargine, j.m.	Insulina glargine	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml, 10 x 3 ml	05909991201982	3 000,00
Terapie hipoglikemizujące - metformina, mg	Metforminy chlorowodorek	Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 120 szt.	05903060614444	120 000,00
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika, mg	Glimepiryd	Amaryl, tabl., 4 mg, 30 szt.	05909990745111	120,00
Terapie hipoglikemizujące - akarboza, mg	Akarboza	Adeksa, tabl., 100 mg, 30 szt.	05909990893423	3 000,00

W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły dotyczące kosztów opakowań leków będących podstawami grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej) oraz obliczenie kosztów tych opakowań w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.

Tabela 37.

Obliczenie kosztów opakowań leków będących podstawami limitu grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt za opak. w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt za opak. w perspektywie wspólnej (PLN)
Vivace, tabl., 10 mg, 30 szt.	15,55	21,10	21,10	ryczałt	12,80	8,30	21,10
Avasart Plus, tabl. powł., 5+160 mg, 28 szt.	13,11	18,02	18,02	30%	5,41	12,61	18,02
Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg, 50 szt.	3,80	5,58	5,58	ryczałt	3,20	2,38	5,58

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Cena detaliczna (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	Koszt za opk. w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt za opk. w perspektywie wspólnej (PLN)
NebivoLEK, tabl., 5 mg, 56 szt.	16,42	22,19	22,19	ryczałt	5,97	16,22	22,19
Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg, 30 szt.	5,03	7,36	7,36	30%	2,21	5,15	7,36
Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg, 30 szt.	6,13	8,87	8,87	ryczałt	3,20	5,67	8,87
Agen, tabl., 5 mg, 30 szt.	4,90	7,20	7,20	30%	2,16	5,04	7,20
Staveran, tabl. powł., 120 mg, 20 tabl.	5,62	8,17	8,17	ryczałt	3,20	4,97	8,17
Romazic, tabl. powł., 30 mg, 30 szt.	18,35	24,62	24,62	30%	7,39	17,23	24,62
Agregex, tabl. powł., 75 mg, 28 szt.	18,35	24,62	24,62	30%	7,39	17,23	24,62
Aclotin, tabl. powł., 0,25 g, 60 szt.	26,68	34,72	34,72	30%	10,42	24,30	34,72
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 x 3 ml	79,27	95,88	95,88	ryczałt	4,00	91,88	95,88
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml, 10 x 3 ml	272,65	305,94	305,94	30%	91,78	214,16	305,94
Formetic, tabl. powł., 1000 mg, 120 szt.	22,31	29,44	29,44	ryczałt	6,40	23,04	29,44
Amaryl, tabl., 4 mg, 30 szt.	11,88	16,46	16,46	ryczałt	6,40	10,06	16,46
Adeksa, tabl., 100 mg, 30 szt.	13,28	18,23	18,23	30%	5,47	12,76	18,23

Następnie, na podstawie liczby jednostek w opakowaniach oraz kosztów opakowań w danej perspektywie, obliczono koszt za jednostkę substancji czynnej leków będących podstawami grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej). Wartości te, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38.
Obliczenie kosztów za jednostkę substancji czynnej leków będących podstawami limitu grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej

Prezentacja	Liczba jednostek w opakowaniu (mg)	Koszt za opak. w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt za opak. w perspektywie wspólnej (PLN)	Koszt za jednostkę w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt za jednostkę w perspektywie wspólnej (PLN)
Vivace, tabl., 10 mg, 30 szt.	300,00	8,30	21,10	0,028	0,070
Avasart Plus, tabl. powl., 5+160 mg, 28 szt.	28,00*	12,61	18,02	0,450	0,644
Propranolol Accord, tabl. powl., 40 mg, 50 szt.	2 000,00	2,38	5,58	0,001	0,003
NebivoLEK, tabl., 5 mg, 56 szt.	280,00	16,22	22,19	0,058	0,079
Indix SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1,5 mg, 30 szt.	45,00	5,15	7,36	0,114	0,164
Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg, 30 szt.	1 200,00	5,67	8,87	0,005	0,007
Agen, tabl., 5 mg, 30 szt.	150,00	5,04	7,20	0,034	0,048
Staveran, tabl. powl., 120 mg, 20 tabl.	2 400,00	4,97	8,17	0,002	0,003
Romazic, tabl. powl., 30 mg, 30 szt.	900,00	17,23	24,62	0,019	0,027
Agregex, tabl. powl., 75 mg, 28 szt.	2 100,00	17,23	24,62	0,008	0,012
Aclotin, tabl. powl., 0,25 g, 60 szt.	15 000,00	24,30	34,72	0,002	0,002
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml, 5 x 3 ml	1 500,00**	91,88	95,88	0,061	0,064
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml, 10 x 3 ml	3 000,00**	214,16	305,94	0,071	0,102
Formetic, tabl. powl., 1000 mg, 120 szt.	120 000,00	23,04	29,44	0,000	0,000
Amaryl, tabl., 4 mg, 30 szt.	120,00	10,06	16,46	0,084	0,137
Adeksa, tabl., 100 mg, 30 szt.	3 000,00	12,76	18,23	0,004	0,006

*tabl.

**j.m.

W dalszym etapie, na podstawie kosztów za jednostkę leków będących podstawami limitu grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej) oraz średniego dawkowania tych leków (Tabela 32.), obliczono średnie koszty związane ze stosowaniem tych leków (leków z danej grupy limitowej) i przedstawiono w poniższej tabeli, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.

Tabela 39.
Obliczenie średnich kosztów dobowych, kosztów na cykl oraz na rok, dla grup limitowych dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN)

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Koszt dobowy	Koszt na cykl	Koszt na rok	Koszt dobowy	Koszt na cykl	Koszt na rok
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone	0,07	8,42	25,26	0,18	21,41	64,22
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone	0,45	54,83	164,49	0,64	78,35	235,06
39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	0,14	17,39	52,16	0,33	40,76	122,29
40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	0,14	17,63	52,90	0,20	24,12	72,37
36.0, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe	0,17	20,90	62,70	0,25	29,87	89,61
37.0, Leki moczopędne – pętlowe	0,19	23,01	69,03	0,30	36,00	107,99
41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny	0,17	20,45	61,36	0,24	29,22	87,66
42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy – werapamil	0,50	60,51	181,53	0,82	99,47	298,41
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA	0,10	11,65	34,96	0,14	16,65	49,96
23.1, Doustne leki przeciwplatekcyjne - kłopidogrel	0,62	74,92	224,76	0,88	107,05	321,16
23.2, Doustne leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyna	0,81	98,62	295,85	1,16	140,91	422,72
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	2,45	298,30	894,91	2,56	311,29	933,87
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	2,86	347,65	1 042,96	4,08	496,64	1 489,93
15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	0,34	41,49	124,48	0,44	53,02	159,05
16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika	0,17	20,41	61,24	0,27	33,40	100,20
17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe -	1,28	155,35	466,06	1,82	221,95	665,85

Grupa limitowa	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Koszt dobowy	Koszt na cykl	Koszt na rok	Koszt dobowy	Koszt na cykl	Koszt na rok
inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza						

ZESTAWIENIE TABELARYCZNE

Ze względu na to, że wśród niektórych grup leków wyróżniono więcej niż jedną grupę limitową, średni koszt stosowania leków w takiej grupie leków obliczono jako średnią arytmetyczną podstaw limitu grup limitowych wyróżnionych w ramach tej grupy leków. Szczegóły dotyczące podziału grup leków na grupy limitowe przedstawiono w rozdziale 0. Poniżej przedstawiono podsumowanie tych kosztów w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.

Tabela 40.

Obliczenie średnich kosztów dobowych, kosztów na cykl oraz na rok grup leków stosowanych w ramach terapii podstawowej w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN)

Grupa leków	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	Koszt dobowy	Koszt na cykl	Koszt na rok	Koszt dobowy	Koszt na cykl	Koszt na rok
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE)	0,07	8,42	25,26	0,18	21,41	64,22
Blokery receptora angiotensyny II (ARB)	0,45	54,83	164,49	0,64	78,35	235,06
Leki beta-adrenolityczne	0,14	17,51	52,53	0,27	32,44	97,33
Leki moczopędne	0,18	21,96	65,87	0,27	32,93	98,80
Antagoniści wapnia	0,33	40,48	121,45	0,53	64,34	193,03
Statyny	0,10	11,65	34,96	0,14	16,65	49,96
Leki przeciwplatekcyjne	0,71	86,77	260,31	1,02	123,98	371,94
Terapie hipoglikemizujące – insulina	2,65	322,98	968,94	3,32	403,97	1 211,90
Terapie hipoglikemizujące – metformina	0,34	41,49	124,48	0,44	53,02	159,05
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika	0,17	20,41	61,24	0,27	33,40	100,20
Terapie hipoglikemizujące – akarboza	1,28	155,35	466,06	1,82	221,95	665,85

Zestawienie kosztów leków

W oparciu o dawkowanie, ceny leków, odsetek chorych stosujących określone dawki leków [redacted] yznaczono koszt dobowy leków oraz w cyklu leczenia. [redacted] eli.

Tabela 41.

Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN)

[redacted]

Koszty leków stosowane w terapii podstawowej obliczono jako sumę iloczynów średnich kosztów stosowania leków w danej grupie leków (Tabela 40.) oraz odsetków chorych stosujących leki z tej grupy leków (Tabela 33.).

Koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych

W ramach niniejszej analizy uwzględnione zostały koszty hospitalizacji, rehabilitacji, leczenia ambulatoryjnego oraz hospitalizacji zakończonej zgonem, które dotyczą zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględnionych w modelu tj. zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz niewydolności serca. Koszty te naliczane są inaczej w cyklu, w którym nastąpiło pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe, a inaczej w cyklu po pierwszym takim zdarzeniu.

W ramach pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego nie szacowano kosztów związanych z dodatkowymi hospitalizacjami po zdarzeniu sercowo-naczyniowym, ponieważ taka hospitalizacja dotyczy kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego. Koszt ten naliczany jest jako koszt osobnego zdarzenia, w cyklu, w którym wystąpił.

Koszty zawału mięśnia sercowego

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji zawału mięśnia sercowego oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*, które wskazują na

zawał mięśnia sercowego. Hospitalizacja chorego, u którego wystąpił zawał mięśnia sercowego, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze *Statystyk NFZ* na rok 2020.

Tabela 42.

Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące zawału mięśnia sercowego

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji	Liczba zgonów
E04 Pomostowanie naczyń wieńcowych z plastyką	5.51.01.0005004	42 057,00	42 057,00	23,00	38 692,00	334,00	279	26
E05 Pomostowanie naczyń wieńcowych z pw	5.51.01.0005008	34 570,00	34 570,00	23,00	38 692,00	334,00	4 845	140
E06 Pomostowanie naczyń wieńcowych bez pw	5.51.01.0005009	29 504,00	29 504,00	23,00	27 144,00	334,00	2 096	35
E10 OZW - diagnostyka inwazyjna	5.51.01.0005010	74,70	4 161,00	n/d	n/d	n/d	9 056	401
E11 OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni	5.51.01.0005011	282,49	15 735,00	13,00	n/d	334,00	10 663	126
E12G OZW - leczenie inwazyjne	5.51.01.0005090	177,70	9 898,00	n/d	n/d	n/d	38 091	3 003
E15 OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw	5.51.01.0005015	246,71	13 742,00	n/d	n/d	n/d	3 196	191
E16 OZW > 69 r.ż. lub z pw	5.51.01.0005016	61,03	3 400,00	19,00	1 699,00	222,00	8 240	1 060
E17G OZW - leczenie zachowawcze	5.51.01.0005091	52,79	2 941,00	n/d	1 470,00	n/d	4 042	131

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z zawałem mięśnia sercowego, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 11 270,66 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z zawałem mięśnia sercowego, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 9 183,41 PLN. Powyższe koszty uwzględniono kolejno w cyklu zdarzenia oraz w przypadku zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego.

REHABILITACJA

Koszty rehabilitacji oszacowano w oparciu o dane z raportu *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowanego przez AOTMiT 29.04.2016. Dane dotyczące częstości i kosztów stosowania rehabilitacji przez chorych po zawale mięśnia sercowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43.

Koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego na podstawie raportu *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego*

Typ rehabilitacji	Rozkład pacjentów stosujących rehabilitację	Koszty średnie rehabilitacji (PLN)	Koszty średnie rehabilitacji z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)
Stacjonarna	76,60%	3 696,00	4 341,84
Ambulatoryjna	23,40%	1 617,00	1 899,55

Zatem średnie koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego ważone liczbą chorych stosujących dany typ rehabilitacji z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS) na lata 2016 - 2021 wynoszą 3 770,34 PLN. Jednak, jak przedstawiono w raporcie *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego*, jedynie 23% pacjentów po zawale mięśnia sercowego bierze udział w rehabilitacji. Zatem w analizie podstawowej średnie koszty rehabilitacji na chorego po zawale mięśnia sercowego wynoszą 867,18 PLN i zostały obliczone jako iloczyn średnich kosztów rehabilitacji i odsetka chorych po zawale mięśnia sercowego stosujących rehabilitację. Ponieważ koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego zostały uwzględnione jako koszty jednorazowe, są one naliczane w cyklu zdarzenia.

W analizie wrażliwości testowano wariant minimalny kosztów leczenia zawału mięśnia sercowego, w którym 23% chorych po zawale mięśnia sercowego bierze udział w rehabilitacji ambulatoryjnej (pozostałe 67% nie stosuje żadnej rehabilitacji, tak jak w analizie podstawowej) oraz wariant maksymalny, w którym wszyscy pacjenci po zawale mięśnia sercowego biorą udział w rehabilitacji stacjonarnej. Opis uzasadnienia dla przyjętych wartości oraz zakres zmienności zostały przedstawione w rozdziale 0. (Tabela 82.)

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej po zawale mięśnia sercowego oszacowano w oparciu o Raport *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego* opracowany przez AOTMiT 29.04.2016,

z którego uzyskano dane dotyczące kosztów i powszechności wizyt w gabinecie kardiologicznym pacjentów po zawale mięśnia sercowego, oraz w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej.

Ze wspomnianego wyżej raportu wynika, że w ciągu roku po wypisie ze szpitala pacjent po zawale serca odbywa średnio 1,7 konsultacji w gabinecie kardiologicznym oraz 7,9 w gabinecie lekarza POZ. Wycenę pierwszej konsultacji przyjęto na poziomie porady W17 (Świadczenie specjalistyczne 7-go typu), której koszt wynosi 104 PLN (104 punkty), natomiast drugiej na poziomie porady W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt wynosi 44 PLN (44 punkty).

Parametr	Uwzględnione świadczenie	Częstość w roku	Koszt świadczenia (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)
Konsultacja kardiologiczna	W17	1,7	104,00	58,93
Wizyty w gabinecie lekarza POZ	W11	7,9	44,00	115,87
Zawał mięśnia sercowego - opieka ambulatoryjna				174,80

Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby takich konsultacji w kolejnych latach po zawale mięśnia sercowego przyjęto, że koszt opieki ambulatoryjnej w cyklu zdarzenia oraz w każdym cyklu po zdarzeniu jest taki sam i wynosi 174,80 PLN.

Koszty udaru mózgu (niedokrwienego i krwotocznego)

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji udaru mózgu oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu nerwowego w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpił udar mózgu, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze Statystyk NFZ na rok 2020. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 44.
Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące udaru mózgu

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji	Liczba zgonów
A48 Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym	5.51.01.0001048	163,02	9 080,00	36,00	334,00	54 516	3 038
A49 Udar mózgu - leczenie > 3 dni	5.51.01.0001049	n/d	4 546,00	27,00	236,00	12 846	2 721
A50 Udar mózgu - leczenie	5.51.01.0001050	n/d	2 185,00	27,00	177,00	12 536	6 715

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z udarem mózgu, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 7 269,20 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z udarem mózgu, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 4 379,27 PLN. Powyższe koszty uwzględniono kolejno w cyklu zdarzenia oraz w przypadku zgonu z powodu udaru mózgu.

REHABILITACJA

Koszty rehabilitacji po udarze mózgu przyjęto na podstawie *AE Xarelto 2019* z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS) i zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 45.
Koszty rehabilitacji po udarze mózgu przyjęte na podstawie AE Xarelto 2019

Rehabilitacja po udarze mózgu		Koszt podany w AE Xarelto 2019 (PLN)	Koszt podany w AE Xarelto 2019 z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)
Perspektywa płatnika publicznego	Pierwsze 3 miesiące od zdarzenia	3 497,72	3 793,74
	Powyżej 3 miesięcy od zdarzenia, wartość kwartalna	88,24	95,71
Perspektywa wspólna	Pierwsze 3 miesiące od zdarzenia	3 697,72	4 010,67
	Powyżej 3 miesięcy od zdarzenia, wartość kwartalna	191,91	208,15

W niniejszej analizie koszty rehabilitacji po udarze mózgu w cyklu zdarzenia przyjęto na poziomie sumy kosztów dotyczących pierwszych 3 miesięcy od zdarzenia oraz 1/3 kosztów kwartalnych powyżej 3 miesięcy od zdarzenia⁵. Natomiast koszty rehabilitacji po udarze mózgu w cyklu po zdarzeniu przyjęto na poziomie 4/3 kosztów kwartalnych powyżej 3 miesięcy od zdarzenia.

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej po udarze mózgu oszacowano w oparciu o publikację *Gierlotka 2018*, z której uzyskano dane dotyczące kosztów i powszechności opieki ambulatoryjnej stosowanej przez chorych po udarze mózgu, oraz w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, z którego uzyskano wartości punktowe ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych dotyczących opieki ambulatoryjnej.

We wspomnianej wyżej publikacji podano, że w latach 2006 – 2014 łącznie 48,0% chorych poudarowych korzystało z opieki neurologicznej w ciągu roku od wystąpienia udaru, a średnia liczba wizyt pacjentów, którzy korzystają z tej opieki wynosi 3,4 na rok. Z uwagi na brak danych dotyczących średniej liczby wizyt w kolejnych latach po udarze mózgu przyjęto, że częstość wizyt, które odbywa pacjent poudarowy w cyklu zdarzenia oraz w każdym cyklu po zdarzeniu jest taka sama i wynosi 0,55 wizyt na cykl.

⁵ Pierwszy składnik sumy stanowi koszt pierwszych 3 miesięcy cyklu, natomiast drugi składnik stanowi koszt czwartego miesiąca cyklu zdarzenia

Koszt takiej wizyty przyjęto na poziomie porady W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), której koszt wynosi 44 zł (44 pkt). Zatem koszt opieki ambulatoryjnej w cyklu zdarzenia oraz w każdym cyklu po zdarzeniu wynosi 24,33 PLN.

Koszty niewydolności serca

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji niewydolności serca oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpiła niewydolność serca, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji i zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze Statystyk NFZ na rok 2020. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.

Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące niewydolności serca

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą	Liczba hospitalizacji (2020)	Liczba zgonów (2020)
E50 Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK	5.51.01.0005050	305,19	17 000,00	n/d	n/d	n/d	7 652	1 298
E52 Zaawansowana niewydolność krążenia	5.51.01.0005052	107,49	5 987,00	28,00	n/d	334,00	28 870	9 759
E53G Niewydolność krążenia	5.51.01.0005094	63,87	3 558,00	n/d	1 779,00	n/d	146 922	17 314

Zatem średni koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 4 500,98 PLN, natomiast średni koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca, ważony liczbą zgonów dla wybranych grup JGP, wynosi 5 008,51 PLN. Powyższe koszty uwzględniono kolejno w cyklu zdarzenia oraz w przypadku zgonu z powodu niewydolności serca.

REHABILITACJA

Koszty rehabilitacji z powodu niewydolności serca przyjęto na podstawie raportu *Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013*. Z raportu wynika, że koszty przeznaczone przez NFZ na rehabilitacje lecznicze niewydolności serca wyniosły w 2012 roku 26 652 630 PLN i dotyczyły 7 972 pacjentów spośród całkowitej liczby 187 481 pacjentów z niewydolnością serca w Polsce w tym roku.

W analizie podstawowej koszty rehabilitacji z powodu niewydolności serca (na rok) obliczono jako iloraz kosztów przeznaczonych przez NFZ na rehabilitacje lecznicze niewydolności serca w 2012 roku oraz liczby pacjentów z niewydolnością serca w Polsce. Uwzględniono również wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS).

Ponieważ koszty oszacowane w ten sposób nie uwzględniają kosztów rehabilitacji poniesionych przez pacjenta, a jedynie koszty NFZ, w analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym wszyscy pacjenci z niewydolnością serca stosują rehabilitację. Zatem koszty rehabilitacji z powodu niewydolności serca (na rok) są w tym scenariuszu obliczane jako iloraz kosztów przeznaczonych przez NFZ na rehabilitacje lecznicze niewydolności serca w 2012 roku oraz liczby pacjentów z niewydolnością serca, którzy stosowali rehabilitację w 2012 roku. Koszty w analizie podstawowej oraz w scenariuszu analizy wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47.
Koszty rehabilitacji pacjentów z niewydolnością serca

Wariant	Wartość rozliczonych świadczeń dotyczących rehabilitacji leczniczej niewydolności serca w 2012 roku (PLN)	Pacjentów z niewydolnością serca w 2012 roku	Koszty rehabilitacji pacjenta z niewydolnością serca na rok w 2012 roku (PLN)	Koszty rehabilitacji pacjenta z niewydolnością serca na rok z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)	Koszty rehabilitacji pacjenta z niewydolnością serca na cykl z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (PLN)
Analiza podstawowa	26 652 630,00	187 481	142,16	170,95	56,98
Analiza wrażliwości	26 652 630,00	7 972	3 343,28	4 020,26	1 340,09

OPIEKA AMBULATORYJNA

Koszty opieki ambulatoryjnej pacjentów z niewydolnością serca oszacowano w oparciu o *Poradnik po zawale 2018*, w którym określono, że chory będzie odbywał 4 wizyty kontrolne

w roku (4/3 wizyt na cykl). Koszt takiej wizyty oszacowano na podstawie *Zarządzenia ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, zgodnie z wyceną świadczenia W11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) wynoszącego 44 PLN (44 pkt). Koszt opieki ambulatoryjnej w cyklu zdarzenia oraz w każdym cyklu po zdarzeniu obliczono jako iloczyn liczby wizyt na cykl oraz kosztu takiej wizyty i wynosi on 58,67 PLN.

Koszty kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych

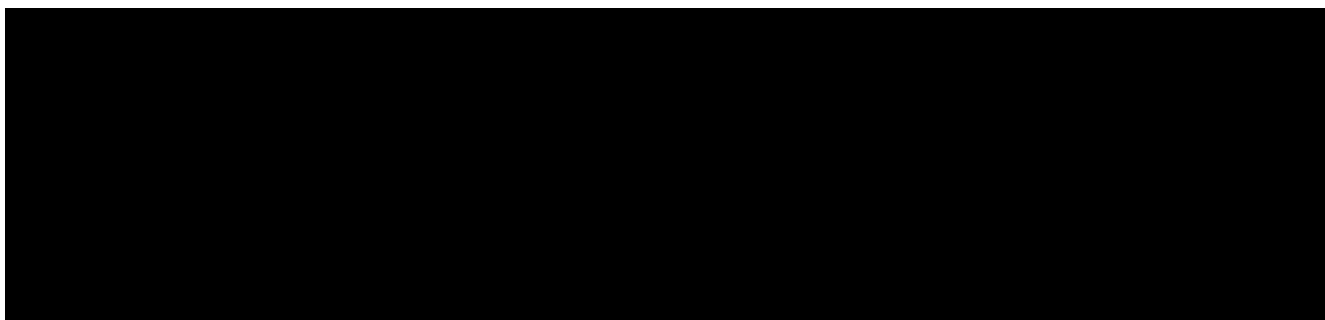
W przypadku wystąpienia kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, naliczany jest jedynie koszt hospitalizacji związanej z tym zdarzeniem. Nie uwzględniono dodatkowych kosztów rehabilitacji ani opieki ambulatoryjnej, ponieważ te koszty są już cyklicznie naliczane w ramach kosztów pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego.

HOSPITALIZACJA

Koszty hospitalizacji kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (Tabela 48.) oszacowano jako średnie koszty hospitalizacji zdarzeń sercowo-naczyniowych ważone częstością występowania zdarzeń w badaniu *FIDELIO*.

Tabela 48.

Koszty hospitalizacji kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego



Koszty hospitalizacji kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego uwzględniono jednorazowo w cyklu, w którym wystąpiło to zdarzenie.

Podsumowanie kosztów zdarzeń sercowo naczyniowych

Podsumowanie kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 49.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie płatnika publicznego (PLN)

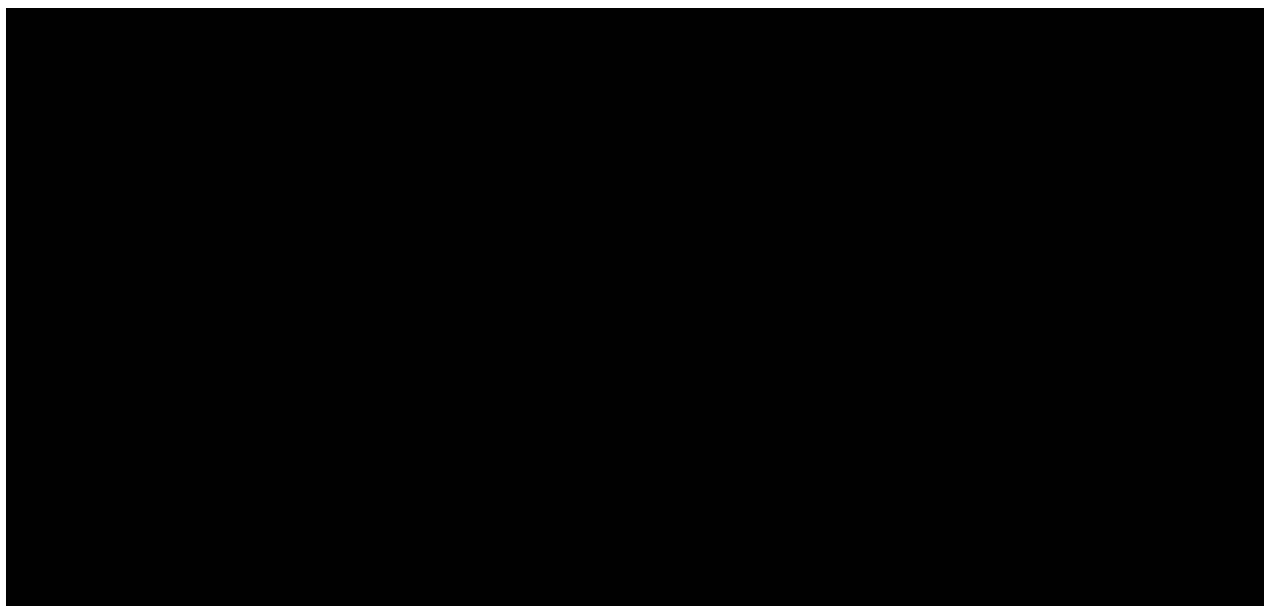
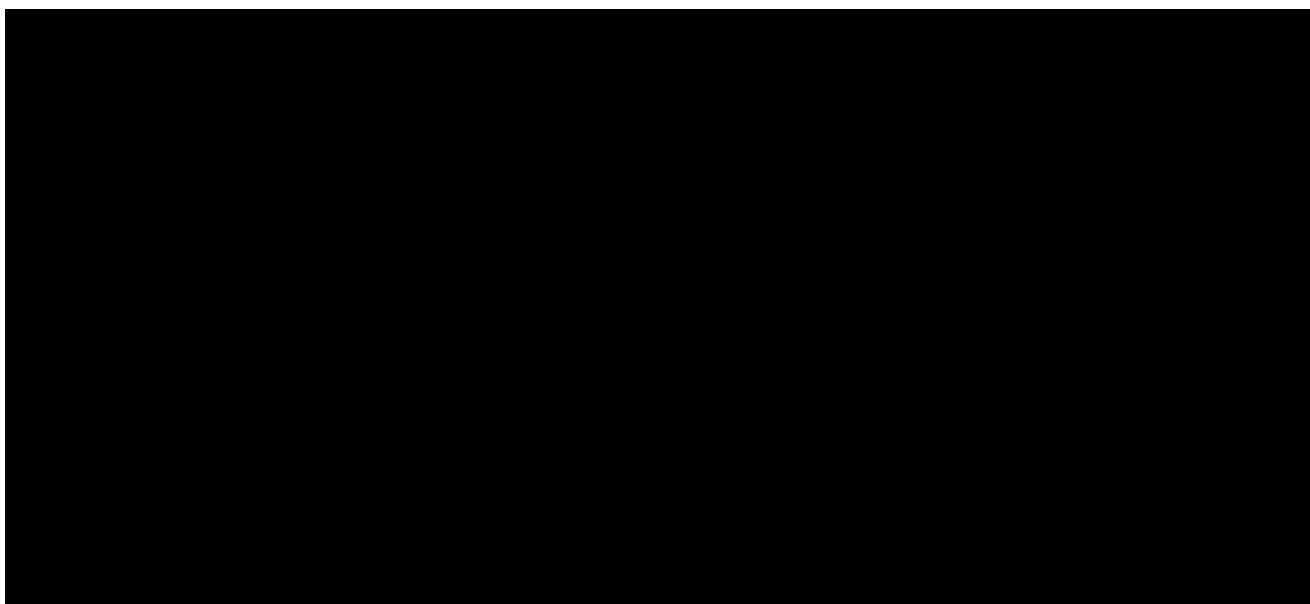


Tabela 50.

Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie wspólnej (PLN)



Średni koszt zgonu z powodów zdarzeń sercowo-naczyniowych (Tabela 51.) oszacowano jako średni koszt zgonu z powodu zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i niewydolności serca ważony częstością występowania tych zdarzeń w badaniu *FIDELIO*.

Tabela 51.
Koszt zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych

Koszty leczenia hiperkaliemii

Koszty leczenia hiperkaliemii oszacowano w oparciu o artykuł *Drabczyk 2022, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna oraz Zarządzenie leczenie szpitalne*.

Hiperkaliemia rozpoznawana jest na podstawie oznaczenia stężenia potasu we krwi, gdy stwierdza się, że jest ono powyżej zakresu normy. Jak podaje *Drabczyk 2022*, w przypadku rozpoznania hiperkaliemii zaleca się pilne powtórzenie oznaczenia stężenia potasu we krwi, w celu potwierdzenia jej wystąpienia. Do dalszych badań, które zwykle wykonuje się w razie stwierdzenia hiperkaliemii, należą EKG i oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (w celu oceny wydolności nerek).

Jednak w zależności od intensywności występującej hiperkaliemii pacjenci wymagają innego leczenia. W niniejszej analizie rozpatrywano różne koszty dla hiperkaliemii łagodnej, niewymagającej hospitalizacji, a inne dla hiperkaliemii ciężkiej, wymagającej hospitalizacji.

W pierwszym przypadku zalecana jest zmiana leków i ich dawek. Według *ChPL Kerendia®*, w przypadku wystąpienia hiperkaliemii należy wdrożyć standardowe leczenie. W artykule *Drabczyk 2022* zalecono również kontrolne oznaczenie elektrolitów po kilku dniach od wystąpienia łagodnej hiperkaliemii oraz dodatkowo stosowania leków moczopędnych w celu przyspieszenia usunięcia potasu z moczem.

Natomiast w przypadku ciężkiej hiperkaliemii, diagnozowanej na podstawie silnych objawów lub zmian w EKG, pacjenci wymagają leczenia w szpitalu. W trakcie leczenia należy również okresowo kontrolować stężenie potasu we krwi. Uznano, że w ciężkiej hiperkaliemii potas będzie monitorowany cotygodniowo (przez cały okres hiperkaliemii, równy długości cyklu).

Szczegóły wykonywanych procedur dotyczących EKG oraz oznaczenia potasu, kreatyny i elektrolitów przedstawiono w poniższej tabeli, zgodnie z *Zarządzeniem ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

Tabela 52.
Procedury dotyczące rozpoznania oraz leczenia hiperkaliemii

Kod procedury	Procedura	Lista
N45	Oznaczenie potasu	W1
M37	Oznaczenie kreatyniny	W1
89.502	Monitorowanie czynności serca za pomocą urządzeń analogowych lub cyfrowych (typu Holter) - Holter EKG	W3
O35, N45, O75, M87, I97, L23	Oznaczenie elektrolitów (kolejno sód, potas, wapń, magnez, chlorek, fosforan nieorganiczny)	W1 (6 procedur)

Ze względu na to, że ponad połowa modelowanych pacjentów, w ramionach BT oraz FIN + BT stosuje diuretyki w ramach terapii podstawowej, w ramach analizy podstawowej nie modelowano dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem leków moczopędnych przez pacjentów z łagodną lub ciężką hiperkaliemią, aby nie dublować tych kosztów.

Koszty hospitalizacji ciężkiej hiperkaliemii oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu dokrewnego w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja pacjenta, u którego wystąpiła ciężka hiperkaliemia, może być rozliczona w ramach grupy JGP, scharakteryzowanej w poniższej tabeli.

Tabela 53.
Grupa, w ramach której rozliczono hospitalizacje dotyczące ciężkiej hiperkaliemii

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa – hospitalizacja	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa hospitalizacji < 3 dni	Wartość punktowa osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą
K26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe	5.51.01.0010026	1 653,00	1 521,00	15,00	827,00	236,00

Koszty leczenia łagodnej hiperkaliemii

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem łagodnej hiperkaliemii, niewymagającej hospitalizacji, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 54.
Podsumowanie kosztów łagodnej hiperkaliemii, niewymagającej hospitalizacji

Świadczenie	Koszt (PLN)	Procedury	Lista
W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu ⁶	172,00	Oznaczenie potasu	W1
		Oznaczenie kreatyniny	W1
		Oznaczenie elektrolitów	W1 (6 procedur)
		EKG	W3
Razem	172,00	n/d	n/d

Powyższy koszt (172,00 PLN) naliczany jest jednorazowo, w przypadku wystąpienia zdarzenia „łagodna hiperkaliemia, niewymagająca hospitalizacji”, w cyklu zdarzenia.

Koszty leczenia ciężkiej hiperkaliemii

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem ciężkiej hiperkaliemii, wymagającej hospitalizacji, przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 55.
Podsumowanie kosztów ciężkiej hiperkaliemii, wymagającej hospitalizacji

Świadczenie	Koszt (PLN)	Procedury	Lista/Kod produktu
W14 Świadczenie specjalistyczne 4-go typu	172,00	Oznaczenie potasu	W1 (17 procedur)
		Oznaczenie kreatyniny	W1
		EKG	W3
Hospitalizacja hiperkaliemii	1 521,00	Zaburzenia wodno-elektrolitowe	5.51.01.0010026
Razem	1 693,00	n/d	n/d

Powyższy koszt (1 693,00 PLN) naliczany jest jednorazowo, w przypadku wystąpienia zdarzenia „ciężka hiperkaliemia, wymagająca hospitalizacji”, w cyklu zdarzenia.

Koszty leczenia migotania przedsionków / trzepotania przedsionków

Koszty leczenia migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków oszacowano w oparciu o artykuł *Janiszewska 2021, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Wykaz leków refundowanych* oraz cenę rynkową kardiowersji elektrycznej.

⁶ Świadczenie W14 wymaga wykazania co najmniej 3 procedur z listy W1 oraz co najmniej jednej procedury z listy W3

Według informacji zawartych w *Janiszewska 2021*, w przypadku migotania przedsionków stosuje się zamiennie następujące formy leczenia:

stosowanie leków przeciwzakrzepowych, w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów,
 kardiowersja, która przywraca prawidłowy rytm serca za pomocą leków lub elektrycznej stymulacji mięśnia sercowego,
 ablacja, dzięki której następuje termiczne uszkodzenie fragmentów tkanki mięśnia sercowego wywołujących arytmie.

W analizie podstawowej założono, że pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków będą stosować kardiowersję elektryczną, wraz z leczeniem dotyczącym przygotowania pacjenta przed i po kardiowersji, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant minimalnych kosztów, w którym pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków będą stosować wyłącznie leki przeciwzakrzepowe oraz wariant maksymalnych kosztów, w którym pacjenci leczą migotanie przedsionków poprzez ablację, która jest bardziej kosztownym zabiegiem.

KARDIOWERSJA ELEKTRYCZNA

Kardiowersja elektryczna to zabieg medyczny, którego celem jest przywrócenie prawidłowego rytmu serca, najczęściej po wystąpieniu migotania przedsionków. W leczeniu szpitalnym kardiowersję elektryczną rozliczano w ramach wybranych grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*, przedstawionych w poniższej tabeli.

Tabela 56.
Grupy, w ramach których rozliczono zabiegi dotyczące kardiowersji elektrycznej

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa
E34 Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego	5.51.01.0005034	393,09	21 896,00	20 145,00
E34G Wszczepienie lub wymiana całkowicie podskórnego kardiowertera-defibrylatora	5.51.01.0005102	90 841,00	90 841,00	n/d
E50 Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK	5.51.01.0005050	305,19	17 000,00	n/d

Jednakże przedstawione grupy są świadczeniami złożonymi, a zabieg kardiowersji elektrycznej jest jedną ze składowych rozliczanych w ramach tych grup. Zatem przyjęcie kosztu kardiowersji na podstawie wycen tych świadczeń mogłoby zawyżyć koszt pojedynczego zabiegu.

W związku z tym do wyceny tego zabiegu wykorzystano najczęściej spotykane ceny z odnalezionych cenników medycznych. Koszt kardiowersji elektrycznej przyjęto na poziomie 2 500,00 zł (<http://centrumsercalc.pl/oferta/cennik/>, data dostępu: 31.05.2022).

W odnalezionych źródłach nie odnaleziono informacji o konieczności wszczepiania kardiowertera-defibrylatora jedno-, dwujamowego lub podskórnego w celu wykonania pojedynczego zabiegu kardiowersji elektrycznej. Jest to prawdopodobnie czynnik odpowiedzialny za znaczne zmniejszenie kosztów tego zabiegu, w porównaniu do kosztów grup E34, E34G oraz E50. Ponadto, zabieg kardiowersji elektrycznej, w przypadku prywatnych centrów kardiologicznych, trwa od kilku do około 30 minut, a po zabiegu pacjent poddawany jest przynajmniej kilkugodzinnej obserwacji w warunkach szpitalnych. Zatem w przypadku wykonania wyłącznie zabiegu kardiowersji elektrycznej hospitalizacja jest znacznie krótsza niż w przypadku grup E34, E34G oraz E50, dla których mediana czasu hospitalizacji wynosi kolejno 3, 6 oraz 8 dni.

Zabieg kardiowersji elektrycznej wiąże się również z koniecznością przygotowania serca leczeniem przeciwzakrzepowym, które powinno trwać przynajmniej przez okres 3 - 4 tygodni przed kardiowersją oraz dalsze 4 tygodnie po zabiegu. Wymagane jest również wykonywanie badań INR (czas protrombinowy) raz w tygodniu, w okresie 3 - 4 tygodni przed kardiowersją.

LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE

Koszty leków przeciwzakrzepowych oszacowano w oparciu o *Wykaz leków refundowanych*. Ze względu na to, że koszty te nie są kluczowe w niniejszej analizie, w modelowaniu wykorzystano koszty leku, który stanowi podstawę limitu w grupie limitowej 22.0 *Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych*. Dane dotyczące leku przeciwzakrzepowego uwzględnionego w niniejszej analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57.

Dane dotyczące leku przeciwzakrzepowego, zgodnie z *Wykazem leków refundowanych*

Substancja czynna	Prezentacja	Zawartość opakowania	Kod GTIN	Grupa limitowa
Enoxaparinum natricum	Neoparin, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/0,2 ml	10 amp. - strz po 0,2 ml	05906395161010	22.0, Heparyny drobnocząsteczkowe i leki o działaniu heparyn drobnocząsteczkowych

W *ChPL Neoparin*® przedstawiono dane dotyczące dawkowania leku. U chorych z umiarkowanym ryzykiem żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (np. po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej), zalecana dawka enoksaparyny to 20 mg podskórnie raz na dobę. Na tej podstawie oszacowano, że 1 opakowanie leku Neoparin zaspokaja 10 dawek dobowych na leki przeciwzakrzepowe u chorych z migotaniem przedsionków. Poniżej przedstawiono koszty stosowania leków przeciwzakrzepowych w leczeniu migotania przedsionków.

Tabela 58.
Koszty leków przeciwzakrzepowych, zgodnie z Wykazem leków refundowanych

Zmienna	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
DDD w 1 opakowaniu leku Neoparin 20 mg/0,2 ml	10,0	
Liczba dni trwania zdarzenia „migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków” w modelu	121,75	
Cena detaliczna leku Neoparin 20 mg/0,2 ml (PLN)	42,14	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy do leku Neoparin 20 mg/0,2 ml (PLN)	3,20	
Koszt za opakowanie leku Neoparin (PLN)	38,94	42,14
Koszt leków przeciwzakrzepowych związany z wystąpieniem zdarzenia „migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków” (PLN)	474,09	513,05

Założono, że leki przeciwzakrzepowe będą stosowane przez cały czas trwania zdarzenia migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków.

BADANIA PT

Koszt badań PT (INR) oszacowano w oparciu o *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*. Procedura G21 „Czas protrombinowy (PT)” należy do listy W1, zatem założono, że cotygodniowe (przed kardiowersją elektryczną, od momentu zdiagnozowania migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków) wykonywanie tego badania może być rozliczone w ramach świadczenia *W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu*, którego koszt wynosi 75,00 PLN.

PODSUMOWANIE KOSZTÓW W ANALIZIE PODSTAWOWEJ

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w analizie podstawowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 59.

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w analizie podstawowej

Świadczenie	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Kardiowersja elektryczna	2 500,00	2 500,00
Badania PT	75,00	75,00
Leki przeciwzakrzepowe	474,09	513,05
Koszt łączny, związany z wystąpieniem zdarzenia „migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków”	3 049,09	3 088,05

PODSUMOWANIE KOSZTÓW W WARIANCIE MINIMALNYCH KOSZTÓW

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w wariancie minimalnych kosztów testowanym w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60.

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w wariancie minimalnych kosztów

Świadczenie	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Leki przeciwzakrzepowe	474,09	513,05
Koszt łączny, związany z wystąpieniem zdarzenia „migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków”	474,09	513,05

ABLACJA SERCA

Alternatywna metoda leczenia migotania przedsionków, na bazie danych w artykule *Janiszewska 2021*, to ablacja serca.

Koszty ablacji serca oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu krążenia w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Wykonanie ablacji serca może być rozliczone w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę hospitalizacji dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze *Statystyk NFZ* na rok 2020.

Tabela 61.
Grupy, w ramach której rozliczono hospitalizacje dotyczące ablacji serca

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Taryfa ustalona przez AOTMiT	Wartość punktowa – hospitalizacja	Wartość punktowa – hospitalizacja planowa	Liczba hospitalizacji (2020)
E43 Ablacja zaburzeń rytmu	5.51.01.0005043	16 224,00	16 711,00	15 374,00	5 443
E46 Ablacja (prosta) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D	5.51.01.0005046	21 416,00	22 058,00	20 294,00	1 941
E47 Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D	5.51.01.0005047	33 476,00	34 480,00	31 722,00	2 212
E48 Ablacja migotania przedsionków - izolacja żył płucnych	5.51.01.0005048	32 556,00	33 533,00	30 851,00	5 696

Zatem średni koszt hospitalizacji dotyczący ablacji serca, ważony liczbą hospitalizacji wybranych grup JGP, wynosi 26 225,89 PLN.

Założono, tak jak w przypadku kardiowersji elektrycznej, że pacjenci hospitalizowani za pomocą ablacji serca również wymagają stosowania leków przeciwzakrzepowych.

PODSUMOWANIE KOSZTÓW W WARIANCIE MAKSYMALNYCH KOSZTÓW

Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w wariancie maksymalnych kosztów testowanym w analizie wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 62.
Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w wariancie maksymalnych kosztów

Świadczenie	Koszt w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	Koszt w perspektywie wspólnej (PLN)
Ablacja	26 225,89	26 225,89
Leki przeciwzakrzepowe	474,09	513,05
Koszt łączny, związany z wystąpieniem zdarzenia „migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków”	26 699,98	26 738,94

Koszty leczenia nerkozastępczego

Leczenie nerkozastępcze obejmuje dializoterapię (hemodializę lub dializę otrzewnową) oraz przeszczepienie nerki.

Koszty dializoterapii

KOSZTY ZABIEGÓW

W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowy koszt hemodializy i dializy otrzewnowej (*Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie*).

Tabela 63.
Koszty hemodializy i dializy otrzewnowej

Nazwa świadczenia	Kod świadczenia	Wartość punktowa świadczenia (PLN)
Hemodializa - świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym	5.10.00.0000091	409,93
Dializa otrzewnowa	5.10.00.0000051	228,36

Hemodializa jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nerkozastępczego. Klasyczna hemodializa jest wykonywana w stacjach dializ trzy razy w tygodniu co drugi dzień i trwa 4 - 5 godzin (*Myśliwiec 2011*). Przeprowadzenie dializy otrzewnowej wymaga założenia choremu na stałe cewnika w jamie brzusznej, przez który podawany jest płyn dializacyjny. Według odnalezionych źródeł hemodializa stanowi od 90,00% do 95,86% wszystkich dializ (*Gellert 2018, Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018, Hemodializa 2015, AWA Forxiga 2021, AWA Ketosteril 2015, Czyżewski 2014*). W analizie podstawowej rozkład pacjentów stosujących dializę zaczerpnięto z raportu *Gellert 2018*, według którego hemodializę, 3 razy w tygodniu, stosuje 95,30% pacjentów, a dializę otrzewnową, codziennie, 4,70% pacjentów. W analizie wrażliwości testowano skrajne rozkłady stosowania dializ spośród odnalezionych źródeł. W alternatywnym wariacie na podstawie danych z publikacji *Czyżewski 2014* oszacowano, że 90% chorych stosuje hemodializę, 6,8% ciągłą ambulatoryjną dializę otrzewnową oraz 3,2% chorych automatyczną dializę otrzewnową, natomiast w drugim alternatywnym wariacie na podstawie raportu *Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018* oszacowano, że 95,86% dializowanych stosuje hemodializę (555,5 osób na milion), a 4,14% dializę otrzewnową (24 osoby na milion). W analizie wrażliwości przetestowano również scenariusz, w którym hemodializa rozliczana jest w ramach produktu

intensywna hemodializa wykonywana w trybie szpitalnym (*Zarządzenie leczenie szpitalne*, kod świadczenia 5.10.99.0000147, wartość punktowa 323,00 PLN).

W tabeli poniżej przedstawiono uwzględnione w analizie podstawowej koszty zabiegów w dializoterapii.

Tabela 64.
Koszty dializ

Dializa	Częstość (w tygodniu)	Koszt jednostkowy (PLN)	Koszt w cyklu (PLN)	Rozkład pacjentów
Hemodializa	3	409,93	21 389,56	95,30%
Dializa otrzewnowa	7	228,36	27 802,83	4,70%

KOSZTY WYTWORZENIA DOSTĘPU

Aby dializować chorych, należy wytworzyć dostęp naczyniowy lub otrzewnowy. W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowy koszt wytworzenia dostępu w dializoterapii na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Tabela 65.
Koszty hospitalizacji dotyczących wytworzenia dostępu w dializoterapii

Nazwa grupy	Kod grupy	Kod produktu	Wartość punktowa – hospitalizacja (PLN)	Liczba hospitalizacji (2020)
Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym z wykorzystaniem protez naczyniowych	Q51	5.51.01.0015051	5 904	161
Dostęp w leczeniu nerkozastępczym	Q52	5.51.01.0015052	2 835	7 884

W analizie podstawowej przyjęto, że 53% pacjentów otrzymuje dostęp naczyniowy w formie przetoki, a 47% w formie cewnika (*Gellert 2018*). W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym 72,7% pacjentów ma wytworzoną przetokę tętniczo-żylną, a 25,8% cewnik dializacyjny, na podstawie danych dla pacjentów hemodializowanych opisanych w publikacji *Hornik 2014*. W analizie wrażliwości uwzględniono również, że 62,1% pacjentów miało wytworzoną przetokę tętniczo-żylną jeden raz, natomiast 10,6% pacjentów miało wytworzone 3 przetoki (*Hornik 2014*).

Koszt wykonania dostępu obliczono jako średni koszt zabiegów z grup Q51 i Q52 ważony liczbą hospitalizacji w 2020 roku. Koszt ten wynosi 2 896,42 PLN. Koszty wykonania dostępu (1 dostęp w analizie podstawowej; 1,197 dostępu w analizie wrażliwości) uwzględniono w pierwszym cyklu, w którym chory trafia do stanu „dializoterapia”.

Ze względu na niewydolność dostępow, modelowano również wymianę dostępow, a więc udrożnienie przetoki tętniczo-żylnnej lub usunięcie starego zespolenia tętniczo-żylnego i wytworzenie nowej przetoki. Koszt jednostkowy takiego zabiegu przyjęto tak samo jak dla wykonania dostępu (2 896,42 PLN).

Według *Gellert 2018* w ciągu roku 9,6% chorych z przetokami oraz 15,6% chorych z cewnikami wymaga wymiany dostępu. Przyjmując jednostajne prawdopodobieństwo potrzeby wykonania wymiany dostępu uzyskano średni koszt dodatkowych wymian dostępu na pacjenta na cykl równy 119,91 PLN, bazując na odsetkach pacjentów posiadających przetoki lub cewniki z *Gellert 2018*. Taki koszt przyjęto w analizie podstawowej. W analizie wrażliwości, uwzględniając odsetek z *Hornik 2014*, cykliczny koszt wymian na pacjenta oszacowano na poziomie 106,24 PLN. Szczegółowe obliczenia tych wartości przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

KOSZTY POWIKŁAŃ PRZY DIALIZIE

Dializoterapia jest związana z hospitalizacjami w związku z powikłaniami dostępow. W tabeli poniżej przedstawiono jednostkowy koszt leczenia powikłań w dializoterapii na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*.

Tabela 66.

Koszty hospitalizacji dotyczących powikłań dostępu w dializoterapii

Nazwa grupy	Kod grupy	Kod produktu	Wartość punktowa – hospitalizacja (PLN)	Liczba hospitalizacji (2020)
Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	L81	5.51.01.0011081	3 425	4 764
Zabiegi endowaskularne - 1. grupa*	Q41	5.51.01.0015041	5 348	3 076

*do grupy tych zabiegów zalicza się endowaskularne udrożnienie przetoki dializacyjnej (kod 39.427)

Założono, że leczenie powikłań dostępow dotyczące pacjentów z wytworzonymi przetokami może być rozliczane na podstawie grup L81 lub Q41. Średni koszt leczenia powikłań dostępow przetok ważono liczbą hospitalizacji w 2020 roku dotyczących grup L81 i Q41 (4 179,48 PLN). Natomiast w przypadku pacjentów z wytworzonymi cewnikami uwzględniono wyłącznie grupę L81 (koszt równy 3 425,00 PLN).

Według *Gellert 2018* 12,8% pacjentów z przetokami oraz 3,4% pacjentów z cewnikami jest hospitalizowanych w związku z powikłaniami dializoterapii z tytułu powikłań dostępow. Ponieważ nie podano informacji, w jak długim czasie pacjenci są dializowani założono, że

dotyczy to całego okresu dializoterapii. Zatem koszt powikłań w modelu naliczono wyłącznie w pierwszym cyklu, w którym chory trafia do stanu „dializoterapia”. Założono również, że jeden pacjent może być hospitalizowany maksymalnie jeden raz ze względu na powikłania dostępu. Jest to założenie konserwatywne. Poniżej zaprezentowano obliczenie kosztów związanych z powikłaniami dostępu, które uwzględniono w analizie podstawowej.

Tabela 67.
Koszt powikłań dostępu w dializoterapii

Typ dostępu	Rozkład pacjentów	Odsetek pacjentów hospitalizowanych	Jednostkowy koszt leczenia powikłań (PLN)	Koszt na jednego pacjenta (PLN)	
Przetoki	53%	12,8%	4 179,48	283,54	338,27
Cewniki	47%	3,4%	3 425,00	54,73	

W analizie wrażliwości do wyznaczenia kosztów powikłań dotyczących dostępu testowano odsetek pacjentów z publikacji *Hornik 2014*.

PODSUMOWANIE

Wśród kosztów dotyczących dializoterapii modelowano koszty jednorazowe, naliczane w pierwszym cyklu, w którym chory trafia do stanu „dializoterapia” oraz koszty w kolejnych cyklach. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie tych kosztów.

Tabela 68.
Koszty dotyczące dializoterapii

Koszt	Hemodializa		Dializa otrzewnowa	
	Koszt w pierwszym cyklu (PLN)	Średni koszt w kolejnym cyklu (PLN)	Koszt w pierwszym cyklu (PLN)	Średni koszt w kolejnym cyklu (PLN)
Dializa	21 389,56	21 389,56	27 802,83	27 802,83
Wytworzenie dostępu naczyniowego lub otrzewnowego	3 016,33	119,91	3 016,33	119,91
Powikłania	338,27	0,00	338,27	0,00
Suma	24 744,16	21 509,47	31 157,43	27 922,74

Koszty przeszczepienia nerki

KOSZT ZABIEGU

W poniższej tabeli podano hospitalizacje, w ramach których rozliczano zabieg przeszczepienia nerki wśród dorosłych pacjentów (*Zarządzenie leczenie szpitalne*).

Tabela 69.
Koszty hospitalizacji dotyczących zabiegów przeszczepienia nerki

Nazwa grupy	Kod grupy	Kod produktu	Wartość punktowa – hospitalizacja (PLN)	Liczba hospitalizacji (2019)
Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	L94	5.51.01.0011094	45 589	912
Przeszczepienie nerki i trzustki	L97	5.51.01.0011097	105 456	26

W analizie podstawowej nie modelowano możliwości wykonania przeszczepienia trzustki, zatem koszt przeszczepienia nerki przyjęto na poziomie hospitalizacji z grupy L94 (45 589,00 PLN). W analizie wrażliwości koszt ten ważono liczbą hospitalizacji w 2019 roku dla grup L94 oraz L97 (47 248,43 PLN).

KOSZT KWALIFIKACJI DO PRZESZCZEPIENIA

Koszty kwalifikacji do przeszczepienia dla biorców i dawców przedstawiono w poniższej tabeli (*Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*).

Tabela 70.
Koszty kwalifikacji do przeszczepienia

Nazwa świadczenia rozliczanego	Kod	Wartość punktowa (PLN)	Założenia
Kwalifikacja do przeszczepienia nerki – badania wstępne	5.05.00.0000079	1 258	jednorazowo przed przeszczepem
Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	5.52.01.0001156	2 730	dotyczy dawców żywych (3,92%), jednorazowo przed przeszczepem

Według *Statystyk NFZ* w 2020 roku w Polsce wykonano 740 przeszczepów nerek dla dorosłych biorców (grupa L94), od 711 martwych (96,08%) oraz 29 żywych (3,92%) dawców. Koszt kwalifikacji dawcy do przeszczepienia wyznaczono jako iloczyn odsetka żywych dawców oraz kosztu świadczenia Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby. Koszt ten wynosi 106,99 PLN. Łączny koszt kwalifikacji do przeszczepu jest sumą kosztu kwalifikacji dawcy oraz biorcy i wynosi 1 364,99 PLN.

KOSZTY LECZENIA PO PRZESZCZEPIENIU

Zapobieganie odrzucania przeszczepu wymaga konieczności zastosowania leków immunosupresyjnych, które jednak wiążą się z występowaniem dodatkowych działań niepożądanych (powikłania sercowo-naczyniowe, nowotwory). Według artykułu

Klimczak 2017 szczególnie ważne jest stosowanie leczenia w okresie pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu, ponieważ wtedy ryzyko odrzucania jest wysokie. Jednak pomimo znacznego zmniejszenia częstości odrzucania w tym okresie, obecnie stosowane leki immunosupresyjne nie poprawiły przeżycia pacjentów i funkcji przeszczepu w obserwacji długofalowej. Ponieważ koszty związane z leczeniem po przeszczepie są drugorzędne we wnioskowanym wskazaniu, koszt farmakoterapii po przeszczepie nerek przyjęto na podstawie *AE Levemir 2014* z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS) i zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 71.
Koszt leczenia po przeszczepieniu nerki w perspektywie NFZ oraz wspólnej

Koszt (PLN)	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Farmakoterapia po transplantacji nerek – koszt roczny na pacjenta (<i>AE Levemir 2014</i>)	12 106,55	12 419,68
Koszt roczny z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS)	14 285,39	14 654,88
Koszt na cykl	4 761,80	4 884,96

KOSZTY MONITOROWANIA

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

Tabela 72.
Koszty monitorowania przed i po przeszczepieniu

Nazwa świadczenia rozliczanego	Kod	Wartość punktowa (PLN)	Założenia
Monitorowanie chorych zakwalifikowanych do przeszczepu nerki/trzustki/wątroby	5.05.00.0000064	201	Nie ma potrzeby monitorowania chorego, który oczekuje na przeszczep nerki (założenie konserwatywne)
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	5.05.00.0000047	219	Podane świadczenie rozliczane jest raz na rok

Nie modelowano możliwości oczekiwania przez chorego zakwalifikowanego do przeszczepu nerki na wykonanie zabiegu przeszczepienia nerki, zatem przyjęto zerowy koszt ze względu na monitorowanie przed przeszczepem. Koszt cykliczny monitorowania po przeszczepie wynosi 73,00 PLN.

KOSZTY POWIKŁAŃ PO PRZESZCZEPIENIU

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

Tabela 73.
Hospitalizacje dotyczące leczenia powikłań po przeszczepieniu

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

Nazwa produktu rozliczeniowego	Kod produktu	Wartość punktowa (PLN)	Liczba hospitalizacji (2020)	Udział przeszczepów nerek wśród wszystkich hospitalizacji
Powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	5.52.01.0001493	4 178	395	3,48%
Powikłania nieinfekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni	5.52.01.0001494	2 395	2 590	8,14%

Oszacowano, że całkowity roczny koszt hospitalizacji z powodu powikłań po przeszczepieniu nerki wynosi 12 668 363,76 PLN⁷. Liczbę osób żyjących z przeszczepioną nerką oszacowano na podstawie danych z raportu *Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018* oraz GUS. W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione dane.

Tabela 74.
Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce w latach 2000-2018

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

⁷ Koszt całkowity roczny obliczono jako sumę iloczynów trzech ostatnich kolumn.

Rok	Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce (na milion)	Ludność Polski (tys.) (GUS)	Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce
2015	245	38 437,2	9 417
2016	252	38 433,0	9 685
2017	270	38 433,6	10 377
2018	305	38 411,1	11 715

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

W latach 2000-2018 zaobserwowano rosnący trend liczby osób z czynnym przeszczepem nerki zatem do danych dopasowano trend liniowy, logarytmiczny, potęgowy oraz wykładniczy w celu oszacowania liczby osób z czynnym przeszczepem nerki w roku 2022. Najlepszym dopasowaniem do danych cechował się trend potęgowy ($R^2 = 0,890$), według którego obecnie w Polsce żyje 12 242 osób z czynnym przeszczepem nerki.

Koszt na chorego, na rok oszacowano jako iloraz rocznych kosztów związanych z hospitalizacją powikłań u pacjentów z przeszczepioną nerką oraz liczby tych pacjentów. Koszt ten wynosi 1 034,80 PLN (344,93 PLN na cykl).

Ze względu na brak liczby hospitalizacji dotyczących przeszczepu nerek w *statystykach NFZ* w analizie wrażliwości przetestowano wariant minimalny, w którym założono koszt leczenia powikłań równy 0,00 PLN oraz wariant maksymalny, w którym założono, że wszystkie hospitalizacje związane z leczeniem powikłań po przeszczepie dotyczą przeszczepu nerek. W tym wariantcie koszt na pacjenta na rok jest równy 5 477,11 PLN.

PODSUMOWANIE

Wśród kosztów dotyczących przeszczepienia nerki modelowano koszty jednorazowe, naliczane w pierwszym cyklu, w którym chory trafia do stanu „przeszczep” oraz koszty cykliczne. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie tych kosztów.

Tabela 75.

Koszty związane z przeszczepieniem nerki uwzględnione w analizie podstawowej w perspektywie płatnika publicznego

Koszt	Koszt w cyklu zdarzenia (PLN)	Średni koszt w cyklu po zdarzeniu (PLN)
Przeszczep nerki	45 589,00	0,00
Kwalifikacja do przeszczepienia	1 364,99	0,00

Koszt	Koszt w cyklu zdarzenia (PLN)	Średni koszt w cyklu po zdarzeniu (PLN)
Immunoterapia	4 761,80	4 761,80
Monitorowanie	73,00	73,00
Powikłania	344,93	344,93
Suma	52 133,72	5 179,73

W analizie wrażliwości całkowite koszty cykliczne związane ze stanem „przeszczep” oszacowano na podstawie *Wróbel 2008*. Roczny koszt przeżycia chorego z przeszczepioną nerką wynosił w 2008 roku 22 000,00 PLN. Po uwzględnieniu wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS) koszt ten wynosi 30 210,29 PLN, zatem koszty ponoszone w cyklu po przeszczepieniu nerki, testowane w analizie wrażliwości, wynoszą 10 070,10 PLN.

Koszt zgonu spowodowanego niewydolnością nerek

Koszt zgonu dotyczącego hospitalizacji niewydolności nerek oszacowano w oparciu o wybrane grupy JGP z podkatalogu *Choroby układu moczowo-płciowego w Zarządzeniu leczenie szpitalne*. Hospitalizacja chorego, u którego nastąpiła niewydolność nerek, może być rozliczona w ramach jednej z grup JGP, wymienionych w poniższej tabeli. Liczbę zgonów dotyczących wspomnianych grup JGP uzyskano ze Statystyk NFZ na rok 2020. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 76.

Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje niewydolności nerek

Kod i nazwa grupy JGP	Kod produktu	Wartość punktowa grupy	Liczba zgonów (2020)
L81 Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.	5.51.01.0011081	3 425,00	406
L82 Ostra niewydolność nerek	5.51.01.0011082	4 664,00	7 888
L83 Przewlekła niewydolność nerek	5.51.01.0011083	2 126,00	1 128

Koszt zgonu spowodowanego niewydolnością nerek został w niniejszej analizie oszacowany jako średni koszt zgonu dotyczącego hospitalizacji niewydolności nerek i wynosi on 4 306,76 PLN.

Koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia

Koszty monitorowania chorych w stanach dotyczących przewlekłej choroby nerek przed dializoterapią lub przeszczepem modelowano w oparciu o wytyczne *KDIGO 2012* oraz *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*.

W poniższej tabeli przedstawiono świadczenia uwzględnione w związku z monitorowaniem chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Tabela 77.
Koszty świadczeń dotyczących monitorowania w stanach przed dializoterapią lub przeszczepem

Nazwa	Kod	Lista	Grupa JGP	Koszt świadczenia (PLN)
Potas (K)	N45	W1	W12 - Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75,00
Kreatynina	M37	W1		
Albumina	I09	W1		
Porada nefrologiczna	89.00	PB	W11 - Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44,00

Według *ChPL Kerendia*® 4 tygodnie po rozpoczęciu lub wznowieniu leczenia finerenonem lub po zwiększeniu dawki finerenonu należy wykonać oznaczenie stężenia potasu i poziomu eGFR⁸. Częstość oznaczania poziomu eGFR zależy od aktualnej wartości GFR i albuminy (*KDIGO 2012*). W poniższej tabeli przedstawiono zalecaną częstość monitorowania eGFR w zależności od aktualnej wartości GFR i albuminy na podstawie aktualnych wytycznych *KDIGO*.

Tabela 78.
Częstość monitorowania GFR na rok w zależności od wartości GFR i albuminy na podstawie *KDIGO 2012*

Stadium	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3-30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)
GFR 1 (≥90 ml/min/1,73m ²)	1	1	2
GFR 2 (60-89 ml/min/1,73m ²)	1	1	2
GFR 3a (45-59 ml/min/1,73m ²)	1	2	3
GFR 3b (30-44 ml/min/1,73m ²)	2	3	3
GFR 4 (15-29 ml/min/1,73m ²)	3	3	4+

⁸ Poziom eGFR jest obliczane na podstawie stężenia kreatyniny, wieku, płci i rasy pacjenta za pomocą, najczęściej, wzoru MDRD, ang. *Modification Of Diet In Renal Disease*

Stadium	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3-30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)
GFR 5 (<15 ml/min/1,73m ²)	4+	4+	4+

Ponieważ w modelu stężenie albuminy u modelowanych chorych wynosi ≥ 3 mg/mmol, do wyznaczenia średniej rocznej liczby oznaczeń eGFR uwzględniono jedynie grupy A2 i A3. W analizie podstawowej przyjęto wartość 5 dla częstości oznaczonych jako "4+". Pomiary stężenia potasu w surowicy należy powtarzać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy (*ChPL Kerendia®*). Założono, że oznaczanie potasu będzie odbywać się przy oznaczaniu eGFR. W poniższej tabeli przedstawiono częstości i koszty związane z monitorowaniem GFR i potasu.

Tabela 79.

Częstość i koszt monitorowania GFR i potasu (świadczenie specjalistyczne 2-go typu) w zależności od podstanu w modelu

Podstan modelu	Częstość roczna badań (średnia arytmetyczna dla grup A2 i A3)	Częstość badań w cyklu	Koszt w cyklu (PLN)
CKD 1/2	1,50	0,50	37,50
CKD 3	2,75	0,92	68,75
CKD 4	4,00	1,33	100,00
CKD 5 bez LN	5,00	1,67	125,00

W analizie podstawowej uwzględniono również, że pacjenci korzystają średnio z jednej porady nefrologicznej w roku (0,33 porady na cykl), na podstawie *Gellert 2018*.

W analizie wrażliwości przetestowano następujące scenariusze dotyczące kosztów monitorowania.

W pierwszym scenariuszu roczną częstość monitorowania GFR i potasu oszacowano uwzględniając wyłącznie grupę pacjentów A2 (albumina 3-30 mg/mmol). Ponadto przyjęto wartość 4 dla częstości oznaczonych jako "4+" (Tabela 78.). Przyjęto jedną poradę nefrologiczną w roku na pacjenta.

W drugim scenariuszu roczną częstość monitorowania GFR i potasu oszacowano uwzględniając wyłącznie grupę pacjentów A3 (albumina >30 mg/mmol). Ponadto przyjęto wartość 12 dla częstości oznaczonych jako "4+" (Tabela 78.), co odpowiada comiesięcznemu pomiarowi eGFR. Przyjęto dwie porady nefrologiczne w roku na pacjenta.

W trzecim scenariuszu do oszacowania częstości wykonywania oznaczeń eGFR oraz potasu wykorzystano wytyczne *NICE 2015*, które bazują na *KDIGO 2012* (Tabela 80.).

Tabela 80.
Częstość monitorowania GFR na rok w zależności od wartości GFR i albuminy na podstawie NICE 2015

	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3-30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)
GFR 1 (≥ 90 ml/min/1,73m ²)	≤1	1	≥1
GFR 2 (60-89 ml/min/1,73m ²)	≤1	1	≥1
GFR 3a (45-59 ml/min/1,73m ²)	1	1	2
GFR 3b (30-44 ml/min/1,73m ²)	≤2	2	≥2
GFR 4 (15-29 ml/min/1,73m ²)	2	2	3
GFR 5 (<15 ml/min/1,73m ²)	4	≥4	≥4

Do obliczenia średniej arytmetycznej grup A2 i A3 przyjęto wartość 2 dla częstości oznaczonych jako "≥1", wartość 3 dla częstości oznaczonych jako "≥2" oraz 5 dla częstości oznaczonych jako "≥4". Przyjęto jedną poradę nefrologiczną w roku na pacjenta.

Podsumowanie kosztów monitorowania w podstanach „przewlekła choroba nerek” przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81.
Podsumowanie kosztów monitorowania w cyklu

Podstan modelu	Koszty monitorowania w cyklu (PLN)			
	Analiza podstawowa	Scenariusz 1 analizy wrażliwości	Scenariusz 2 analizy wrażliwości	Scenariusz 3 analizy wrażliwości
CKD 1/2	52,17	39,67	79,33	52,17
CKD 3	83,42	77,17	104,33	64,67
CKD 4	114,67	89,67	329,33	77,17
CKD 5 bez LN	139,67	114,67	329,33	139,67

Koszty monitorowania w stanach „dializoterapia” oraz „przeszczep” opisano w rozdziałach 0. i 0.

Założenia i dane wejściowe

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

Tabela 82.
Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Próg opłacalności (PLN/QALY)	166 758	n/d	n/d	n/d	Ustawa o refundacji, Obwieszczeniem Prezesa GUS
Wysokość płacy minimalnej (PLN)	3 010,00	n/d	n/d	Wartości rozpatrywane w analizie podstawowej regulowane Rozporządzeniem Rady Ministrów	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022 r. (sejm.gov.pl)
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba miesięcy w roku	12	n/d	n/d	n/d	n/d
Długość cyklu (miesiące)	4	n/d	n/d	Założenie na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych	Założenie
Horyzont czasowy	Dożywni	alter	5 lat	Analiza podstawowa: różnica między wiekiem 100 lat a wiekiem wejścia do modelu Wartości alter: wybrane krótsze długości horyzontu czasowego	Założenie
		alter	10 lat		
		alter	20 lat		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Wiek wejścia do modelu (lata)				Wariant maksymalny i minimalny oszacowano biorąc pod uwagę 95% przedział ufności dla rozkładu normalnego	FIDELIO
Odsetek mężczyzn				Wariant maksymalny i minimalny oszacowano biorąc pod uwagę 95% przedział ufności dla rozkładu beta	FIDELIO
Średnia masa ciała (kg)	87,2	n/d	n/d	n/d	FIDELIO (Bakris 2021)
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Współczynniki HR dla głównych zdarzeń zdrowotnych w ramieniu BT					
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 1/2				W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 3					
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 4					
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego					
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, u chorych dializowanych (pierwszy cykl)				Analiza podstawowa: Ze względu na małą liczbę pacjentów stosujących dializoterapię w badaniu FIDELIO, założono takie samo ryzyko pierwszego incydentu sercowo naczyniowego jak u pacjentów w stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego.	FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Założenie
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, u chorych dializowanych (kolejne cykle)					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
				W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu przeszczepienia nerki (pierwszy cykl)				Analiza podstawowa: Ze względu na małą liczbę pacjentów po przeszczepie w badaniu FIDELIO, założono takie samo ryzyko pierwszego incydentu sercowo-naczyniowego jak u pacjentów w stadium CKD 4. W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Założenie</i>
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu po przeszczepieniu nerki (kolejne cykle)					
Zwiększone ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, HR ze względu na wiek chorego	1,030	min	1,030	95% przedział ufności	<i>Wilson 2012</i>
	1,030	max	1,040		
Czas, po którym wzrasta ryzyko pierwszego zdarzenia-sercowego (lata)	4,00	min	3,60	Wariant maksymalny i minimalny +-10% wartości podstawowej	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>
	4,00	max	4,40		
Współczynniki HR dla innych zdarzeń zdrowotnych w ramieniu BT					
Ryzyko ciężkiej hiperkaliemii wymagającej hospitalizacji, w cyklu, bez zdarzeń sercowo-naczyniowych				W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>
Ryzyko trwałego obniżenia eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, w cyklu, bez zdarzeń sercowo-naczyniowych					
Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków, w cyklu, bez zdarzeń sercowo-naczyniowych					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ryzyko łagodnej hiperkalemii niewymagającej hospitalizacji, w cyklu, bez zdarzeń sercowo-naczyniowych				
Ryzyko kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym				
Ryzyko ciężkiej hiperkalemii wymagającej hospitalizacji, w cyklu, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym				
Ryzyko trwałego obniżenia eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, w cyklu, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym				
Ryzyko wystąpienia migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków, w cyklu, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym				
Ryzyko łagodnej hiperkalemii niewymagającej hospitalizacji, w cyklu, po zdarzeniu sercowo-naczyniowym				
Czas trwania ciężkiej hiperkalemii wymagającej hospitalizacji (lat)			n/d	
Czas trwałego spadku eGRF o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (lat)			n/d	
Czas trwania migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków (lat)			n/d	
Czas trwania łagodnej hiperkalemii niewymagającej hospitalizacji (lat)			n/d	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)	Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Śmiertelność w ramieniu BT				
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, stadium CKD 1/2				<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, stadium CKD 3				
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, stadium CKD 4				
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego				
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, dializoterapia (pierwszy cykl)				
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, dializoterapia (kolejny cykl)				
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, przeszczep nerki (cykl zdarzenia)			Analiza podstawowa: Założono, że ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wśród pacjentów po przeszczepie jest takie samo jak w przypadku pacjentów w stadium CKD 4.	
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, przeszczep nerki (kolejne cykle po zdarzeniu)			W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru		
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu niewydolności nerek, w cyklu, stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego				W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>		
Zgony według przyczyn	Polska	alter	Anglia_Walia	W analizie wrażliwości przetestowano uwzględnienie odsetka zgonów z powodu niewydolności nerek oraz przyczyn sercowo naczyniowych na podstawie danych z Anglii i Walii	<i>GUS, zgony według przyczyn w 2020 roku, Polska; Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę</i>		
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu stadium CKD 1/2	1,135	min	0,960	W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności	<i>Darlington 2021</i>		
	1,135	max	1,145				
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu stadium CKD 3	1,315	min	1,230				
	1,315	max	1,400				
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu stadium CKD 4	6,420	min	5,190				
	6,420	max	9,500				
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego	9,490	n/d	n/d				
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu dializoterapii (pierwszy cykl)	10,045	min	5,390			W wariantcie minimalnym uwzględniono HR dla najwyższego wieku chorych a w wariantcie maksymalnym dla najniższego wieku chorego	<i>UKRR Annual Report 2018</i>
	10,045	max	13,230				
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu dializoterapii (kolejny cykl)	10,045	min	5,390				
	10,045	max	13,230				
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu przeszczepu nerki (pierwszy cykl)	1,509	min	0,830	<i>UKRR Annual Report 2018, Gellert 2018</i>			
	1,509	max	2,040				
	1,509	min	0,830				

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu przeszczepu nerki (kolejne cykle)	1,509	max	2,040		
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu pierwszego zawału mięśnia sercowego	1,400	min	1,070	W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności	<i>Erickson 2013</i>
	1,400	max	2,040		
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu pierwszego udaru mózgu	2,300	min	2,000		
	2,300	max	2,700		
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu niewydolności serca	1,400	min	1,070	W analizie podstawowej przyjęto taką samą wartość jak w przypadku zawału mięśnia sercowego	
	1,400	max	2,040		
Współczynniki HR: FIN + BT vs BT					
Spadek poziomu eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m ²				W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności. W przypadku gdy parametr HR przyjęty w analizie podstawowej był mniejszy od 1 w wariacie analize wrażliwości, w wariacie maksymalnym przyjmowano maksymalną wartość równą 1.	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>
Progresja do dializoterapii					
Zgon związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi					
Zgon z powodu niewydolności nerek, stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego					
Pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe					
Kolejne zdarzenia sercowo-naczyniowe					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ciężka hiperkaliemia wymagająca hospitalizacji					
Trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej					
Migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków					
Łagodna hiperkaliemia niewymagająca hospitalizacji					
Jakość życia pacjentów					
Wartość jakości życia w stanie CKD 1/2 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym		alter	0,779	Analiza podstawowa: wartości wyznaczone z analizy wielowymiarowej EQ-5D na podstawie danych z badania <i>FIDELIO</i> Analiza wrażliwości: dane literaturowe	<i>FIDELIO</i> (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Jesky 2016
Wartość jakości życia w stanie CKD 3 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym		alter	0,729		
Wartość jakości życia w stanie CKD 4 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym		alter	0,669		
Wartość jakości życia w stanie CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym		alter	0,659		
Wartość jakości życia w stanie dializoterapia (pierwszy cykl) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym		alter	0,449		<i>FIDELIO</i> (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Lee 2005
Wartość jakości życia w stanie dializoterapia (kolejny cykl) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym		alter	0,449		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Wartość jakości życia w stanie przeszczep (cykl zdarzenia) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	[REDACTED]	alter	0,712		
Wartość jakości życia w stanie przeszczep (po zdarzeniu) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym		alter	0,712		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego (cykl zdarzenia)		alter	-0,081		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego (cykl po zdarzeniu)		alter	-0,044		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie udaru mózgu (cykl zdarzenia)		alter	-0,131		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie udaru mózgu (cykl po zdarzeniu)		alter	-0,199		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie niewydolności serca (cykl zdarzenia)		alter	-0,058		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie niewydolności serca (cykl po zdarzeniu)		alter	-0,134		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego		[REDACTED]	[REDACTED]		

FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Clarke 2002

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
				badaniu <i>FIDELIO</i> Analiza wrażliwości: dane literaturowe	
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie łagodnej hiperkaliemii niewymagającej hospitalizacji		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie ciężkiej hiperkaliemii wymagającej hospitalizacji		n/d	n/d	n/d	
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (w ciągu co najmniej 4 tyg.)		n/d	n/d	n/d	
Mnożnik wartości jakości życia dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat	0,886	alter	1,000	W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie dostosowywano jakości życia do wieku pacjentów (mnożnik związany z wiekiem jest równy 1 dla pacjentów w każdym wieku)	<i>Golicki 2021</i>
Parametry kosztowe					
Wnioskowana technologia medyczna					
Cena zbytu netto za opakowanie leku Kerendia® 10 mg, 14 tabletek		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
Cena zbytu netto za opakowanie leku Kerendia® 20 mg, 14 tabletek		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>
		n/d	n/d	n/d	<i>Dane dostarczone przez Wnioskodawcę</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek pacjentów stosujących 10 mg finerenonu na dobę w ramieniu FIN + BT	█	min	0%	Analiza podstawowa: Rozkład dawkowania finerenonu obliczony na podstawie liczby pacjento-cyklów stosujących określone dawki finerenonu w badaniu <i>FIDELIO</i> Analiza wrażliwości: W wariancie minimalnym przetestowano skrajną wartość parametru równą 0%, w wariancie maksymalnym uwzględniono 50% udział dawki 10 mg	<i>FIDELIO, Założenie</i>
Odsetek pacjentów stosujących 10 mg finerenonu na dobę w ramieniu FIN + BT	█	max	50%		<i>FIDELIO, Założenie</i>
Odsetek pacjentów stosujących 20 mg finerenonu na dobę w ramieniu FIN + BT	█	n/d	n/d	Rozkład dawkowania finerenonu obliczony na podstawie liczby pacjento-cyklów stosujących określone dawki finerenonu w badaniu <i>FIDELIO</i>	<i>FIDELIO</i>
Przerwanie terapii BT po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Nie	alter	Tak	W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym terapia BT jest przerywana w przypadku rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego	<i>Założenie</i>
Przerwanie terapii FIN po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Nie	alter	Tak	W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym terapia FIN jest przerywana w przypadku rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego	<i>Założenie</i>
Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach BT (dawki dobowe)					
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) - ramipryl (mg)	2,50	min	1,25	W wariancie minimalnym przetestowano minimalne dawkowanie wskazane w ChPL	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace®; WHO</i>
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) - ramipryl (mg)		max	5	W wariancie maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL, w leczeniu choroby nerek	<i>Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace®; WHO</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Blokery receptora angiotensyny II (ARB) - amlodypina + walsartan (tabl.)	1,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avasart Plus®, WHO
Leki beta-adrenolityczne, nieselektywne - chlorowodorek propranololu (mg)	120,00	min	80	W wariancie minimalnym przetestowano wartość minimalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Propranolol Accord®, WHO
Leki beta-adrenolityczne, nieselektywne - chlorowodorek propranololu (mg)		max	160	W wariancie maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Propranolol Accord®, WHO
Leki beta-adrenolityczne, selektywne - nebiwolol (mg)	2,50	alter	5	W analizie wrażliwości przetestowano maksymalną wartość dawkowania wskazaną w ChPL oraz DDD wskazane przez WHO	Charakterystyka Produktu Leczniczego NebivoLEK®, WHO
Leki moczopędne, tiazydowe i sulfonamidowe - indapamid (mg)	1,50	alter	2,5	W analizie wrażliwości przetestowano wartość DDD wskazaną przez WHO	Charakterystyka Produktu Leczniczego®, WHO
Leki moczopędne, pętlowe - furosemid (mg)	40,00	min	11,43	W wariancie minimalnym przetestowano wartość minimalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma®, WHO
Leki moczopędne, pętlowe - furosemid (mg)		max	160	W wariancie maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma®, WHO
Antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny - amlodypina (mg)	5,00	alter	10	W analizie wrażliwości przetestowano maksymalną wartość dawkowania wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agen®, WHO
Antagoniści wapnia, pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil (mg)	240,00	alter	360	W analizie wrażliwości przetestowano maksymalną wartość dawkowania wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran®, WHO

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Statyny - rozuwastatyna (mg)	5,00	alter	10	W analizie wrażliwości przetestowano wartość DDD wskazaną przez WHO	Charakterystyka Produktu Leczniczego Romazic®, WHO
Leki przeciwplatekcyjne - kłopidogrel (mg)	75,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agregex®, WHO
Leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyny chlorowodorek (mg)	500,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aclostin®, WHO
Terapie hipoglikemizujące - insulina ludzka (j.m.)	40,00	alter	87,20	Analiza podstawowa: DDD [WHO] Analiza wrażliwości: Dawka dobową obliczoną jako iloczyn maksymalnego średniego zapotrzebowania 1,0 j.m./kg m.c./dobę oraz średniej masy ciała zaczerpniętej z badania FIDELIO (Bakris 2021)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Insuman Comb®, WHO, FIDELIO (Bakris 2021)
Terapie hipoglikemizujące - insulina glargine (j.m.)	40,00	alter	87,20	Ze względu na takie same, jak w przypadku insuliny ludzkiej, DDD zalecanie przez WHO dawkowanie insuliny glargine w wariantach alternatywnym przyjęto na tym samym poziomie co dawkowanie insuliny ludzkiej. Brak informacji na temat średniej dawki dobowej w ChPL Abasaglar®	WHO, Założenie
Terapie hipoglikemizujące - metformina (mg)	1 775,00	min	1 000	Analiza podstawowa: Średnia arytmetyczna minimalnej (500 mg, 2 razy na dobę) oraz maksymalnej (850 mg, 3 razy na dobę) dawki początkowej Analiza wrażliwości: Przetestowano minimalną i maksymalną wartość wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Formetic®, WHO, Założenie
Terapie hipoglikemizujące - metformina (mg)		max	3 000		Charakterystyka Produktu Leczniczego Formetic®, WHO, Założenie
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika - glimepiryd (mg)	2,00	min	1,00	W wariantach minimalnym przetestowano wartość minimalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amaryl®, WHO

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonylomocznika - glimepiryd (mg)		max	4,00	W wariancie maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amaryl®, WHO
Terapie hipoglikemizujące - akarboza (mg)	300,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adeksa®, WHO
Koszty BT (PLN) - perspektywa płatnika publicznego					
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) (koszt dobowy)	0,07	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Blokery receptora angiotensyny II (ARB) (koszt dobowy)	0,45	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Leki beta-adrenolityczne (koszt dobowy)	0,14	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Leki moczopędne (koszt dobowy)	0,18	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Antagoniści wapnia (koszt dobowy)	0,33	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Statyny (koszt dobowy)	0,10	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Leki przeciwplatekcyjne (koszt dobowy)	0,71	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - insulina (koszt dobowy)	2,65	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - metformina (koszt dobowy)	0,34	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonylomocznika (koszt dobowy)	0,17	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - akarboza (koszt dobowy)	1,28	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Udział poszczególnych grup leków stosowanych w ramach BT					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Udział poszczególnych grup leków stosowanych w ramach BT	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	W analizie podstawowej uwzględniono, iż 100% chorych stosuje insulinę zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, pozostałe substancje stosowane w ramach BT przez chorych zgodnie z odsetkami z badania <i>FIDELIO</i> . W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym odsetek chorych stosujących poszczególne substancje został określony na podstawie badania <i>FIDELIO</i>	<i>FIDELIO</i>
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) - Ramiprilum		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Blokery receptora angiotensyny II (ARB) - Amlodipinum + Valsartanum		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Leki beta-adrenolityczne		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Leki moczopędne		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Antagoniści wapnia		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Statyny - rosuwastatyna		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Leki przeciwplatekcyjne		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Terapie hipoglikemizujące - insulina	100,00%	n/d	n/d	n/d	<i>Założenie</i>
Terapie hipoglikemizujące - metformina		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Terapie hipoglikemizujące - akarboza		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Pozostałe koszty (w perspektywie płatnika publicznego)					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Odsetek chorych dializowanych stosujących hemodializę	0,95	min	0,90	Analiza podstawowa: odsetek hemodializ i dializ otrzewnowych wśród wszystkich dializoterapii na podstawie Gellert 2018 Wariant minimalny: odsetek hemodializ i dializ otrzewnowych wśród wszystkich dializoterapii na podstawie Czyżewski 2014	Gellert 2018, Czyżewski 2014
Odsetek chorych dializowanych stosujących hemodializę		max	0,96		
Odsetek chorych dializowanych stosujących dializę otrzewnową	0,05	n/d	n/d	n/d	Gellert 2018, Czyżewski 2014, Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018
Koszt jednostkowy hemodializy (PLN)	409,93	alter	323,0	Analiza podstawowa: przyjęto koszt hemodializy biorąc pod uwagę wycenę świadczenia hemodializoterapia Wartości alter: przetestowano koszt hemodializy biorąc pod uwagę wycenę świadczenia Intensywna hemodializa - tryb szpitalny	Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt jednostkowy dializy otrzewnowej (PLN)	228,36	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Koszt wytworzenia dostępu naczyniowego lub otrzewnowego (PLN)	2 896,42	alter	3 467,01	Analiza podstawowa: uwzględniono odsetki chorych hemodializowanych, którzy mieli wytworzoną przetokę tętniczo-żylną (53%) lub cewnik dializacyjny (47%) z publikacji Gellert 2018 Wartość alter: uwzględniono odsetki	Zarządzenie leczenie szpitalne, Gellert 2018, Horniok 2014
Koszt wymiany dostępu z powodu niewydolności dotychczasowego dostępu - koszt w cyklu	119,91	alter	106,24		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt powikłań po dializie - koszt jednorazowy (PLN)	338,27	alter	418,97	chorych hemodializowanych, którzy mieli wytworzoną przetokę tętniczo-żylną (72,7%) lub cewnik dializacyjny (25,8%) z publikacji Horniak 2014	
Koszt zabiegu przeszczepienia nerki (PLN)	45 589,00	alter	47 248,43	Analiza podstawowa: koszt przeszczepienia nerki na podstawie świadczenia L94 Wartość alter: uwzględniono średni koszt przeszczepienia nerki na podstawie świadczeń L94 oraz L97 ważony liczbą hospitalizacji (Statystyki NFZ rok 2019)	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt kwalifikacji do przeszczepienia nerki (PLN)	1 364,99	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt immunoterapii w cyklu po przeszczepieniu nerki (PLN)	4 761,80	n/d	n/d	n/d	AE Levemir 2014
Koszt monitorowania w cyklu po przeszczepieniu nerki (PLN)	73,00	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt powikłań po przeszczepieniu nerki (PLN)	344,93	min	0,00	Analiza podstawowa: koszt powikłań po przeszczepieniu nerek oszacowany na podstawie odsetka hospitalizacji dotyczących przeszczepów nerek wśród wszystkich hospitalizacji (AE Levemir 2014) Wariant minimalny: testowano zerowy koszt powikłań po przeszczepieniu nerki Wariant maksymalny: koszt powikłań po przeszczepieniu nerek oszacowany przy założeniu, że wszystkie hospitalizacje związane z leczeniem powikłań po przeszczepie dotyczą przeszczepu nerek	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ, AE Levemir 2014, Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018
Koszt powikłań po przeszczepieniu nerki (PLN)		max	1 825,70		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt leczenia w cyklu po przeszczepieniu nerki (PLN)	5 179,73	alter	10 070,10	W analizie wrażliwości przetestowano alternatywny koszt przeżycia chorego z przeszczepioną nerką [Wróbel 2008]	Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, AE Levemir 2014, Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018, Wróbel 2008
Koszt monitorowania CKD w cyklu (PLN)	scenariusz analizy podstawowej	alter	scenariusz 1	Analiza podstawowa: Częstość oznaczania GFR i ACR według średniej dla grup ACR 2 i 3 według KDIGO 2012. Jedna porada nefrologiczna w roku. Analiza wrażliwości: Scenariusz 1 - Częstość oznaczania GFR i ACR według grupy ACR 2 według KDIGO 2012. Jedna porada nefrologiczna w roku.	KDIGO 2012, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt monitorowania CKD w cyklu (PLN)		alter	scenariusz 2	Analiza podstawowa: Częstość oznaczania GFR i ACR według średniej dla grup ACR 2 i 3 według KDIGO 2012. Jedna porada nefrologiczna w roku. Analiza wrażliwości: Scenariusz 2 - Częstość oznaczania GFR i ACR według grupy ACR 3 według KDIGO 2012. Dwie porady nefrologiczne w roku.	KDIGO 2012, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt monitorowania CKD w cyklu (PLN)		alter	scenariusz 3	Analiza podstawowa: Częstość oznaczania GFR i ACR według średniej dla grup ACR 2 i 3 według KDIGO 2012. Jedna porada nefrologiczna w roku. Analiza wrażliwości: Scenariusz 3 - Częstość oznaczania GFR i ACR według średniej dla grup ACR 2 i 3 według NICE 2015. Jedna porada nefrologiczna w roku.	KDIGO 2012, NICE 2015, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt monitorowania CKD 1/2 w cyklu (PLN)	52,17	n/d	n/d	n/d	KDIGO 2012, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt monitorowania CKD 3 w cyklu (PLN)	83,42	n/d	n/d	n/d	KDIGO 2012, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt monitorowania CKD 4 w cyklu (PLN)	114,67	n/d	n/d	n/d	KDIGO 2012, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt monitorowania CKD 5 w cyklu (PLN)	139,67	n/d	n/d	n/d	KDIGO 2012, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt zdarzenia zawał mięśnia sercowego - hospitalizacja (PLN)	11 270,66	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt zdarzenia niedokrwienny udar mózgu - hospitalizacja (PLN)	7 269,20	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt zdarzenia krwiotoczny udar mózgu - hospitalizacja (PLN)	7 269,20	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt zdarzenia - niewydolność serca - hospitalizacja (PLN)	4 500,98	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt w cyklu zdarzenia zawał mięśnia sercowego - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	1 041,98	min	611,70	W wariancie minimalnym przetestowano uwzględnienie minimalnego kosztu rehabilitacji	Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt w cyklu zdarzenia zawał mięśnia sercowego - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)		max	4 516,64	W wariancie minimalnym przetestowano uwzględnienie minimalnego kosztu rehabilitacji	Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt w cyklu zdarzenia niedokrwienny udar mózgu - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	3 849,98	n/d	n/d	n/d	AE Xarelto 2019, Gierlotka 2018, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt w cyklu zdarzenia krwiotoczny udar mózgu - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	3 849,98	n/d	n/d	n/d	AE Xarelto 2019, Gierlotka 2018, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt w cyklu zdarzenia - niewydolność serca - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	115,65	alter	1 398,75	W analizie wrażliwości przetestowano alternatywną wycenę kosztu rehabilitacji	Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013, Poradnik po zawale 2018, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt w cyklach po zdarzeniu zawał mięśnia sercowego - opieka ambulatoryjna (PLN)	174,80	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt w cyklach po zdarzeniu niedokrwienny udar mózgu - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	151,95	n/d	n/d	n/d	AE Xarelto 2019, Gierlotka 2018, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt w cyklach po zdarzeniu krwiotoczny udar mózgu - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	151,95	n/d	n/d	n/d	AE Xarelto 2019, Gierlotka 2018, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt w cyklach po zdarzeniu - niewydolność serca - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	115,65	alter	1 398,75	W analizie wrażliwości przetestowano alternatywną wycenę kosztu rehabilitacji	Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013, Poradnik po zawale 2018, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Koszt hospitalizacji związanej z zawałem mięśnia sercowego zakończonej zgonem (PLN)	9 183,41	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt hospitalizacji związanej z niedokrwinnym udarem mózgu zakończonej zgonem (PLN)	4 379,27	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt hospitalizacji związanej z krwiotocznym udarem mózgu zakończonej zgonem (PLN)	4 379,27	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt hospitalizacji związanej z niewydolnością serca zakończonej zgonem (PLN)	5 008,51	n/d	n/d	n/d	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt hospitalizacji związane z problemami nerkowymi zakończonej zgonem (PLN)	4 306,76	min	2 126,0	W wariacie minimalnym przetestowano koszt uwzględniając świadczenie: L83 Przewlekła niewydolność nerek	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt hospitalizacji związane z problemami nerkowymi zakończonej zgonem (PLN)		max	4 664,0	W wariacie maksymalnym przetestowano koszt uwzględniając świadczenie: L82 Ostra niewydolność nerek	Zarządzenie leczenie szpitalne, Statystyki NFZ
Koszt leczenia hiperkaliemii łagodnej, niewymagającej hospitalizacji (PLN)	172,00	n/d	n/d	n/d	Drabczyk 2022, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt hiperkaliemii ciężkiej, wymagającej hospitalizacji (PLN)	1 693,00	n/d	n/d	n/d	Drabczyk 2022, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków (PLN)	3 049,09	min	474,09	Analiza podstawowa: pacjenci z migotaniem przedsionków lub	Janiszewska 2021, Zarządzenie ambulatoryjna

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		max	26 699,98	<p>trzepotaniem przedsionków będą stosować kardiowersję elektryczną, wraz z leczeniem dotyczącym przygotowania pacjenta przed i po kardiowersji</p> <p>Wariant min: przetestowano wycenę alternatywnej metody leczenia migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków poprzez wyłącznie leki przeciwkrzepliwe</p> <p>Wariant max: przetestowano wycenę alternatywnej metody leczenia migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków poprzez ablację serca</p>	<p><i>opieka specjalistyczna, Zarządzenie leczenie szpitalne, Wykaz leków refundowanych</i></p>

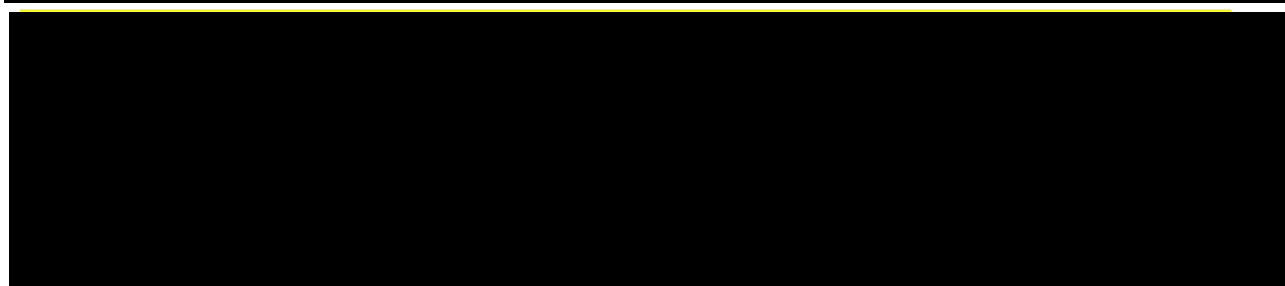
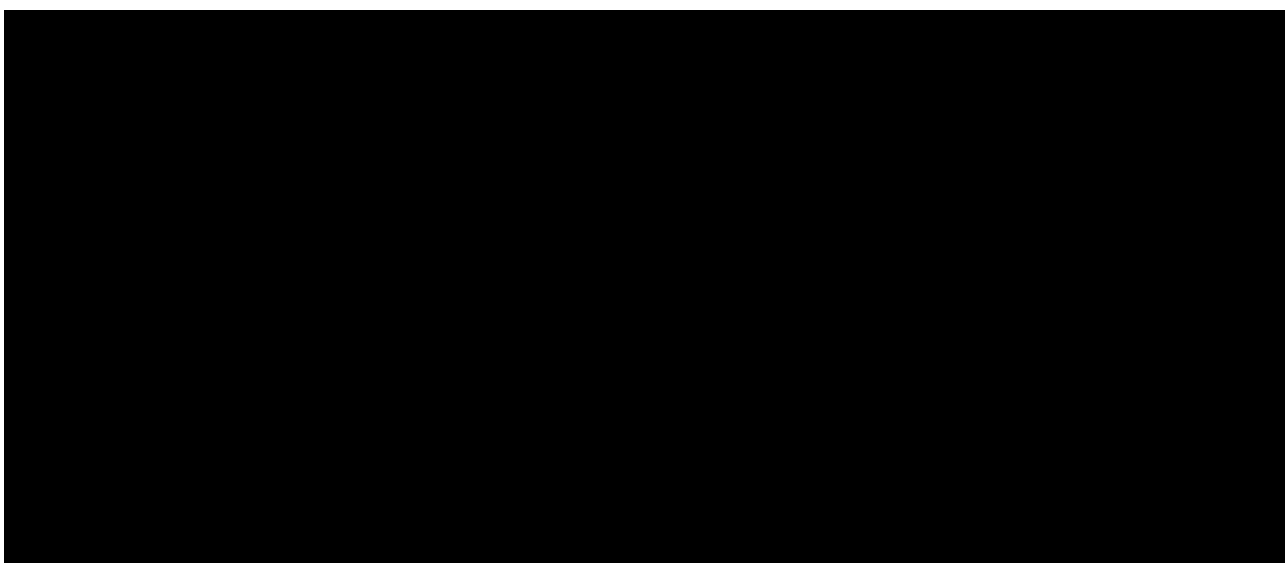
Wyniki analizy

Analiza kosztów-użyteczności

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

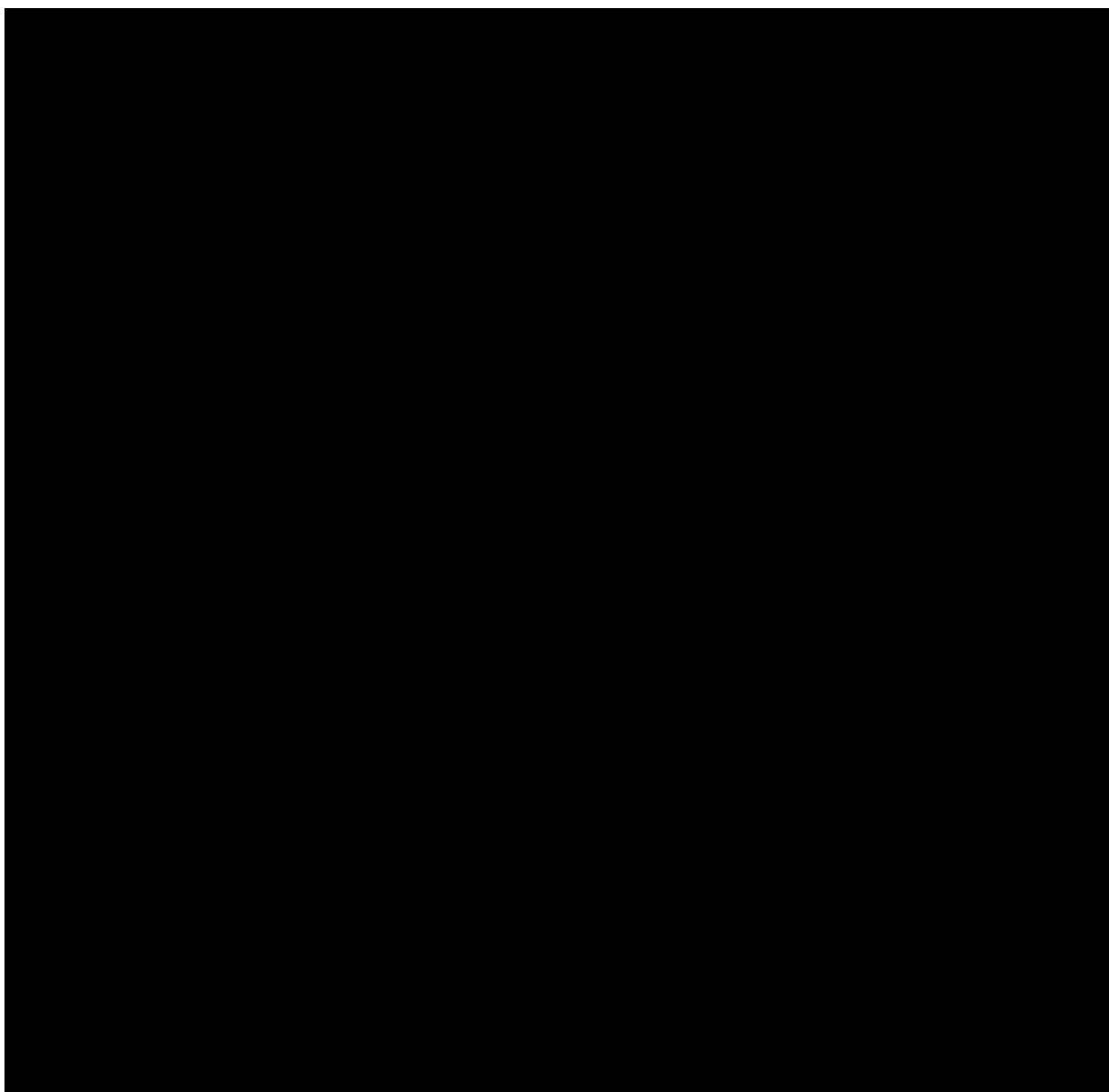
Tabela 83.

Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania



Wartości inkrementalnych kosztów, QALY i współczynnika kosztów-użyteczności oraz cenę progową leku przedstawiono w poniższej tabeli w perspektywie płatnika publicznego oraz w perspektywie wspólnej [redacted]

Tabela 84.
Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku [redacted]



Zestawianie kosztów i konsekwencji

Zakres zmienności dla wyniku zdrowotnego: lata życia (LY), QALY został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów klinicznych oraz poprzez testowanie

alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta⁹. Parametry te określono w rozdziale 0.

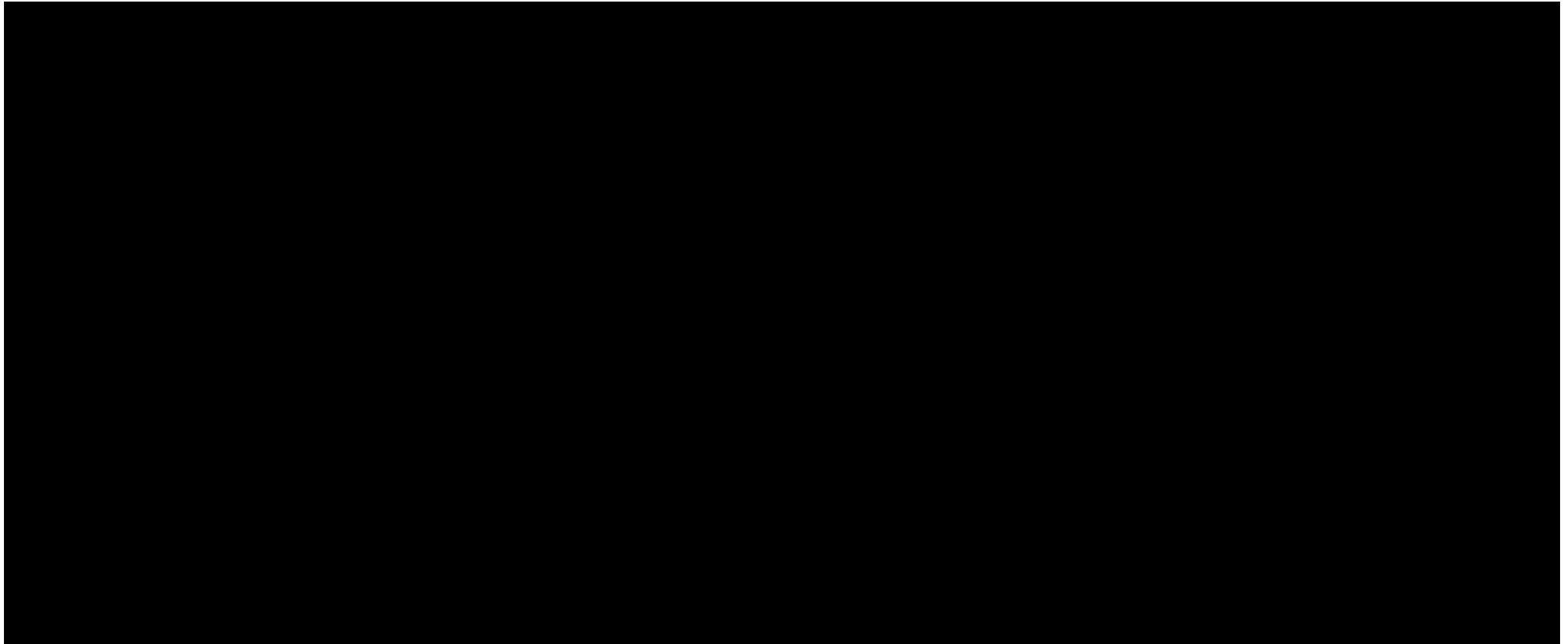
Zakres zmienności poszczególnych kategorii kosztowych został określony poprzez testowanie alternatywnych wartości parametrów kosztowych oraz poprzez testowanie alternatywnych scenariuszy dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów, z wyłączeniem horyzontu czasowego i stóp dyskonta. Parametry te określono w rozdziale 0.

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

⁹ przyjęto, że te 2 parametry mają na tyle duży wpływ na wyniki analizy, że uniemożliwiają zinterpretowanie rzeczywistej niepewności oszacowania wyników

Tabela 85.

Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną



Jednokierunkowa analiza wrażliwości

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

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

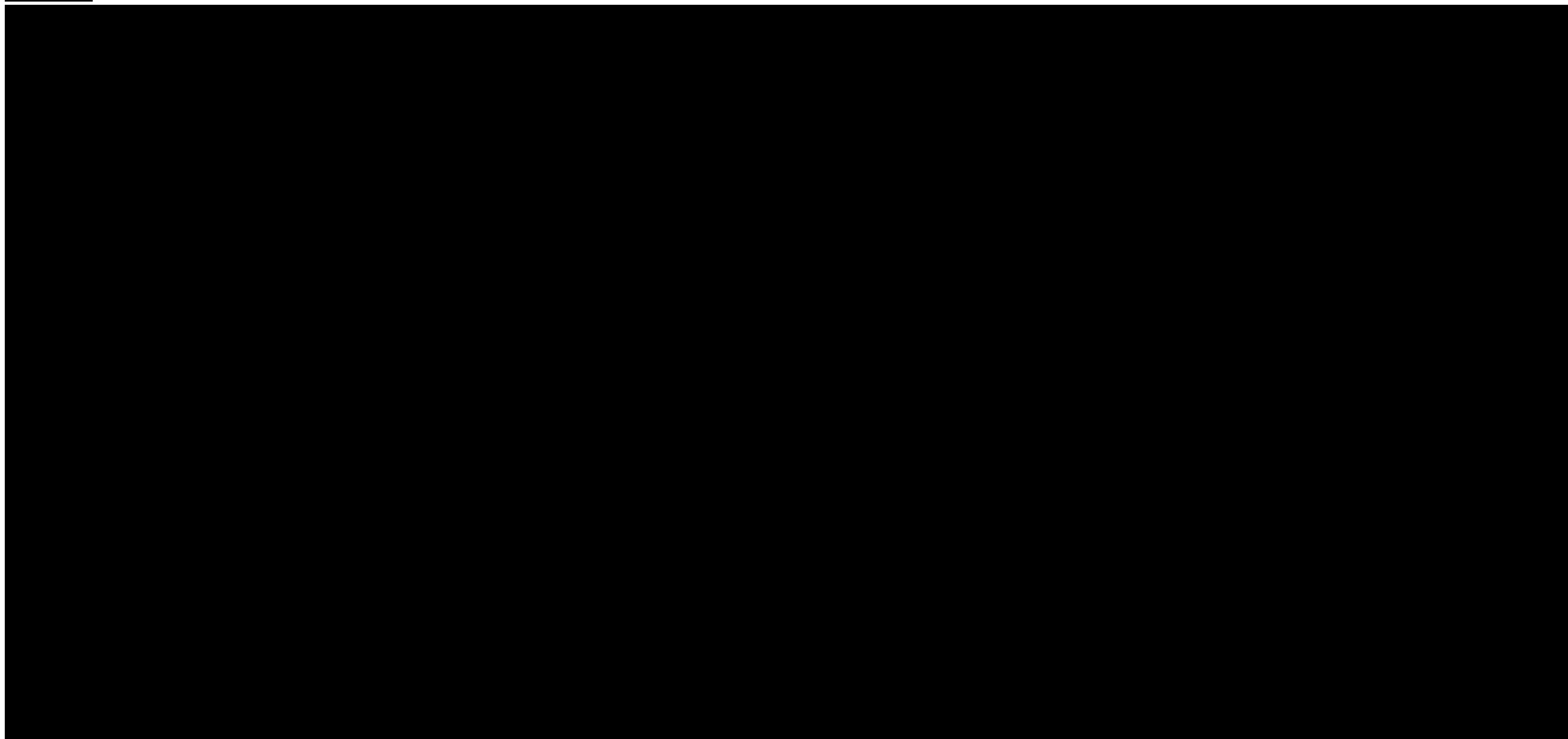
Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności wskazano w rozdziale 0.

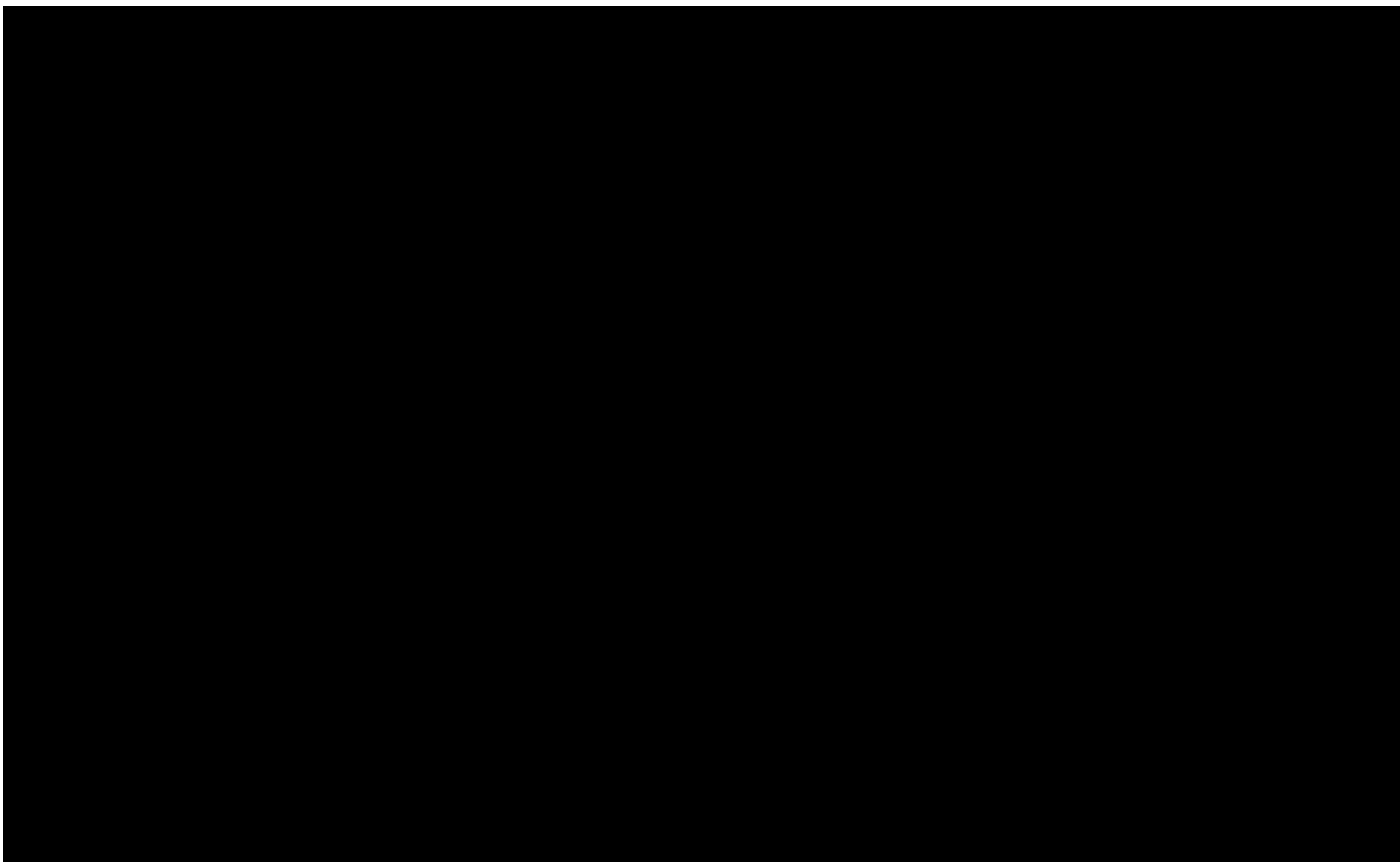
Analiza wartości skrajnych / scenariuszy

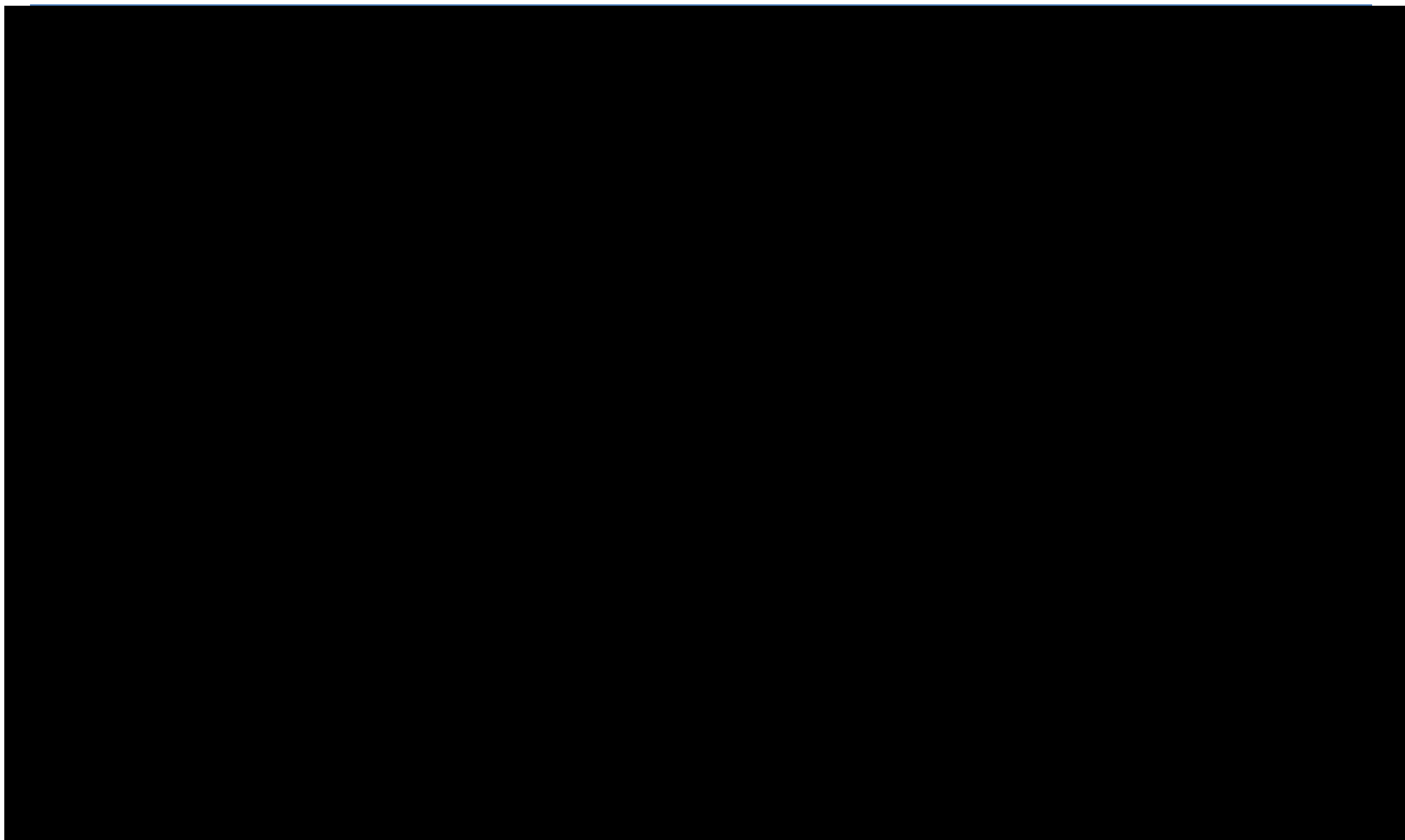
Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości, przeprowadzonej dla wyników analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-konsekwencji, [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej, zebrano w poniższych tabelach.

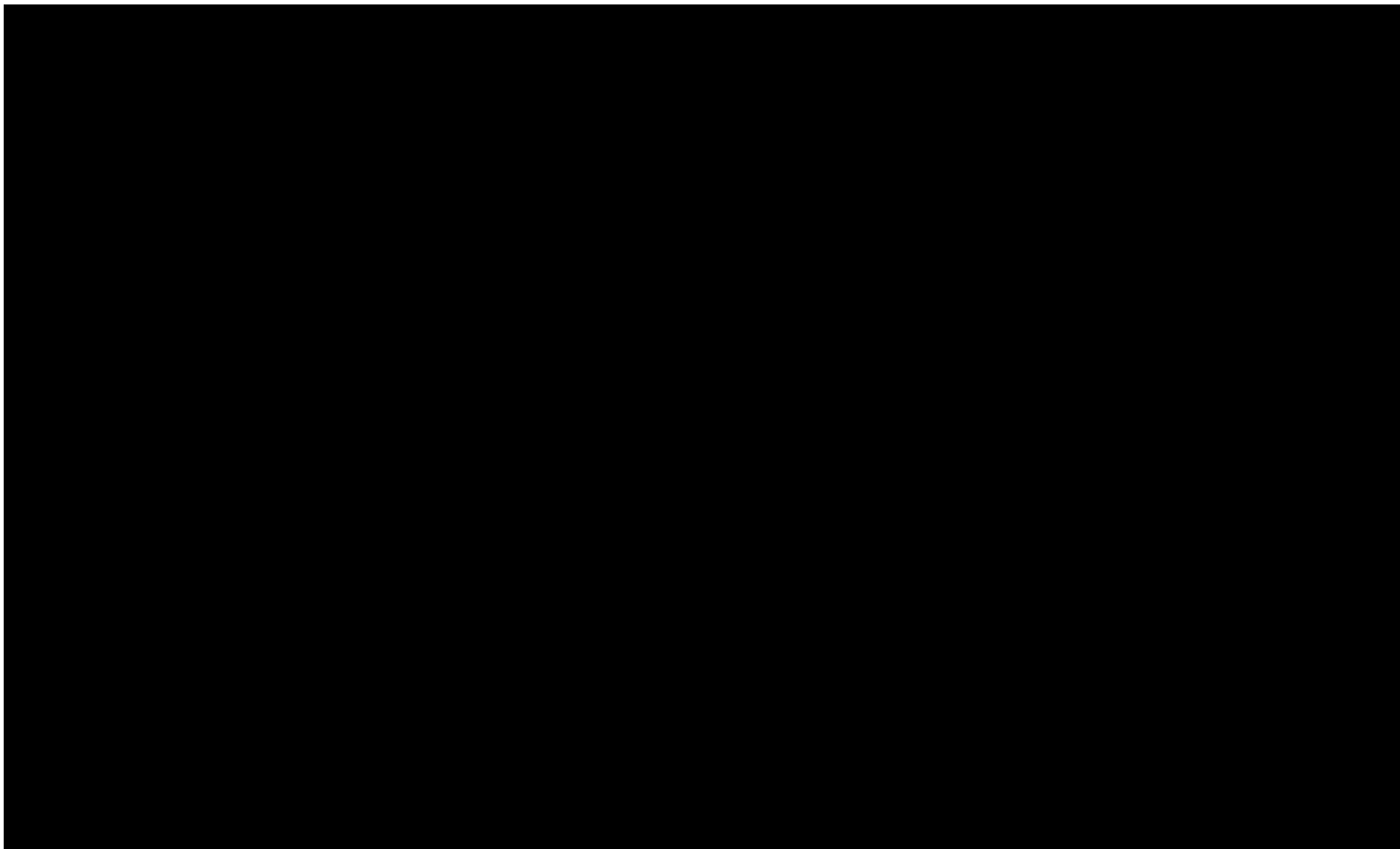
Tabela 86.

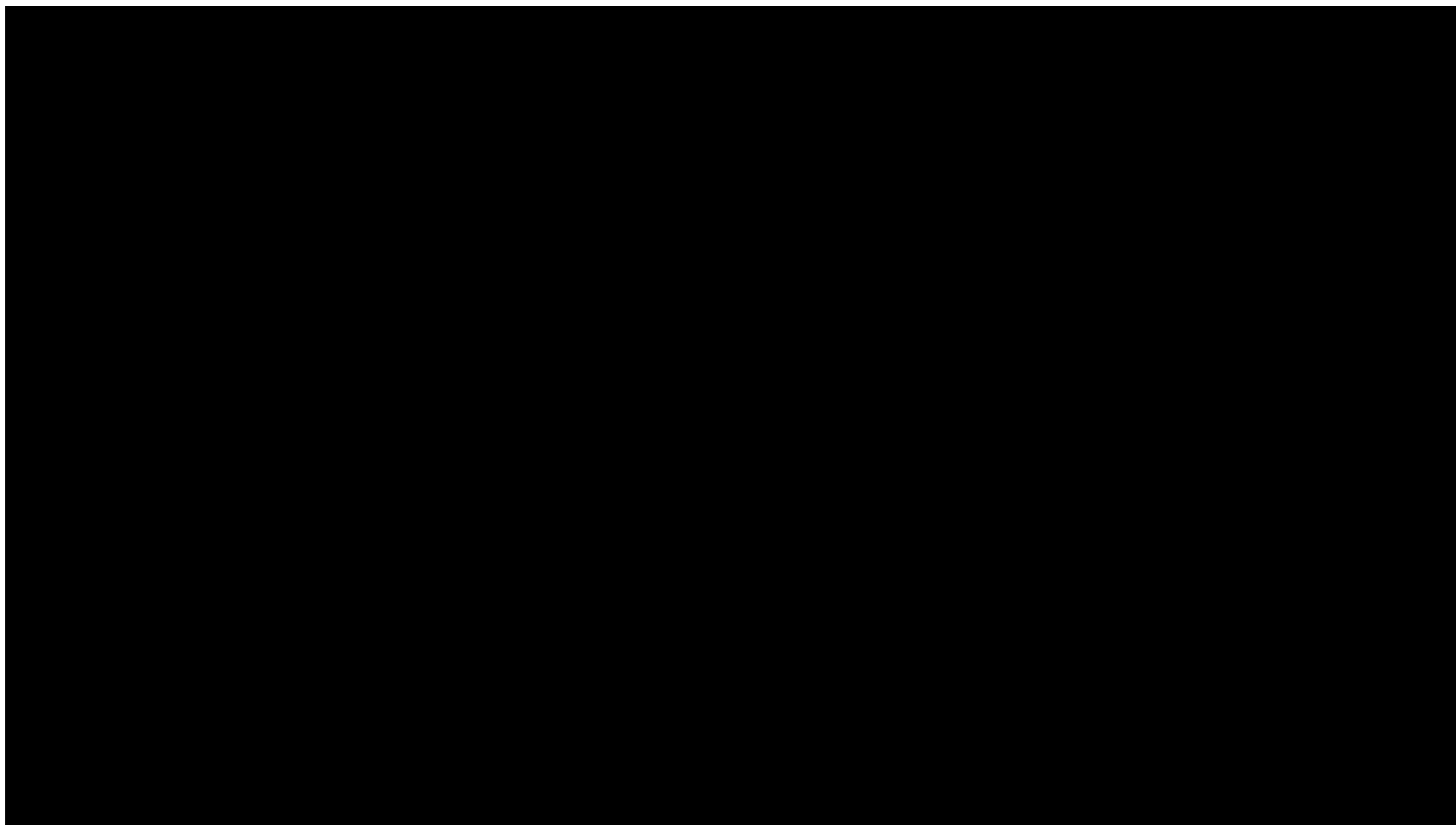
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja perspektywie płatnika publicznego

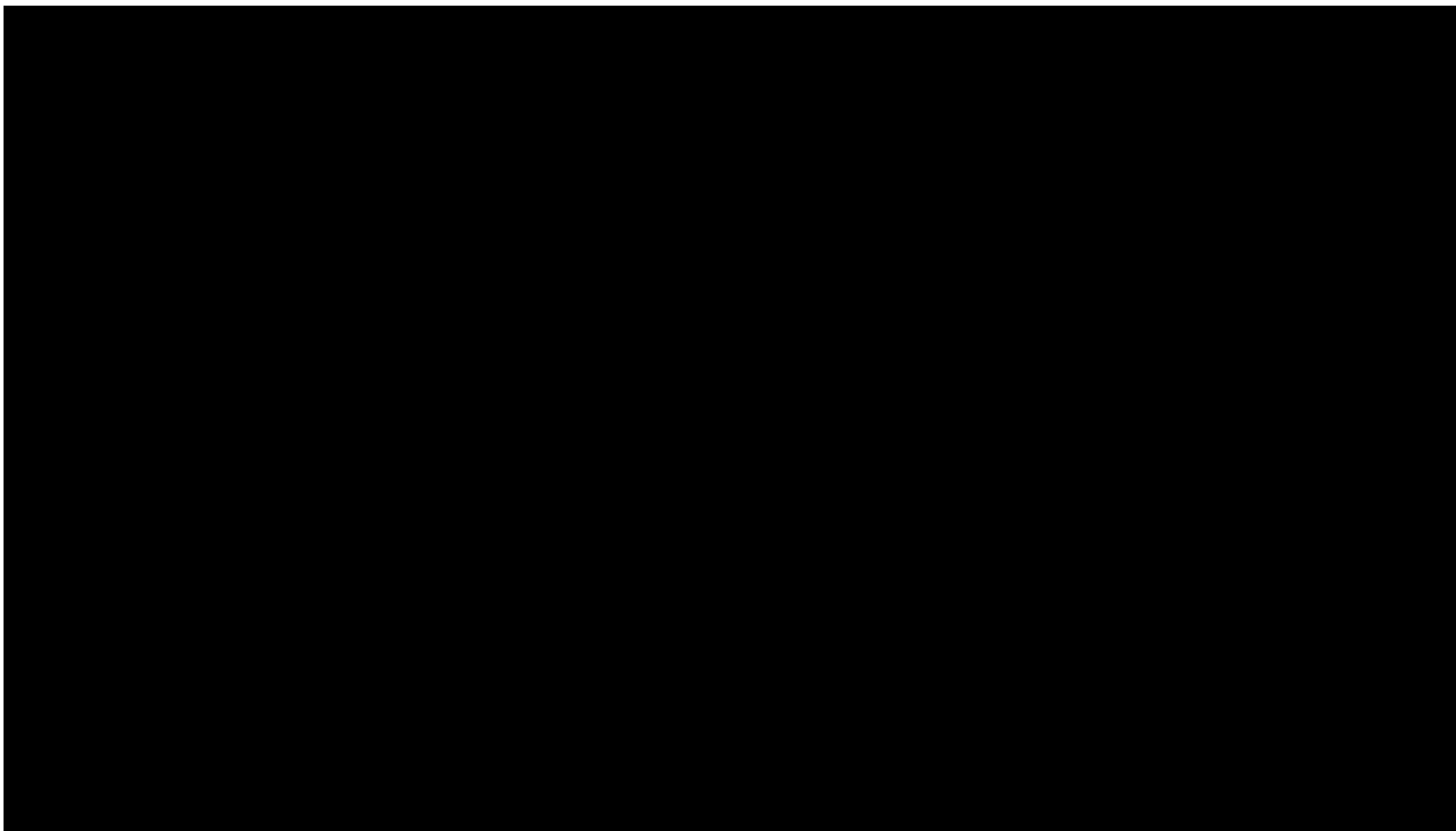


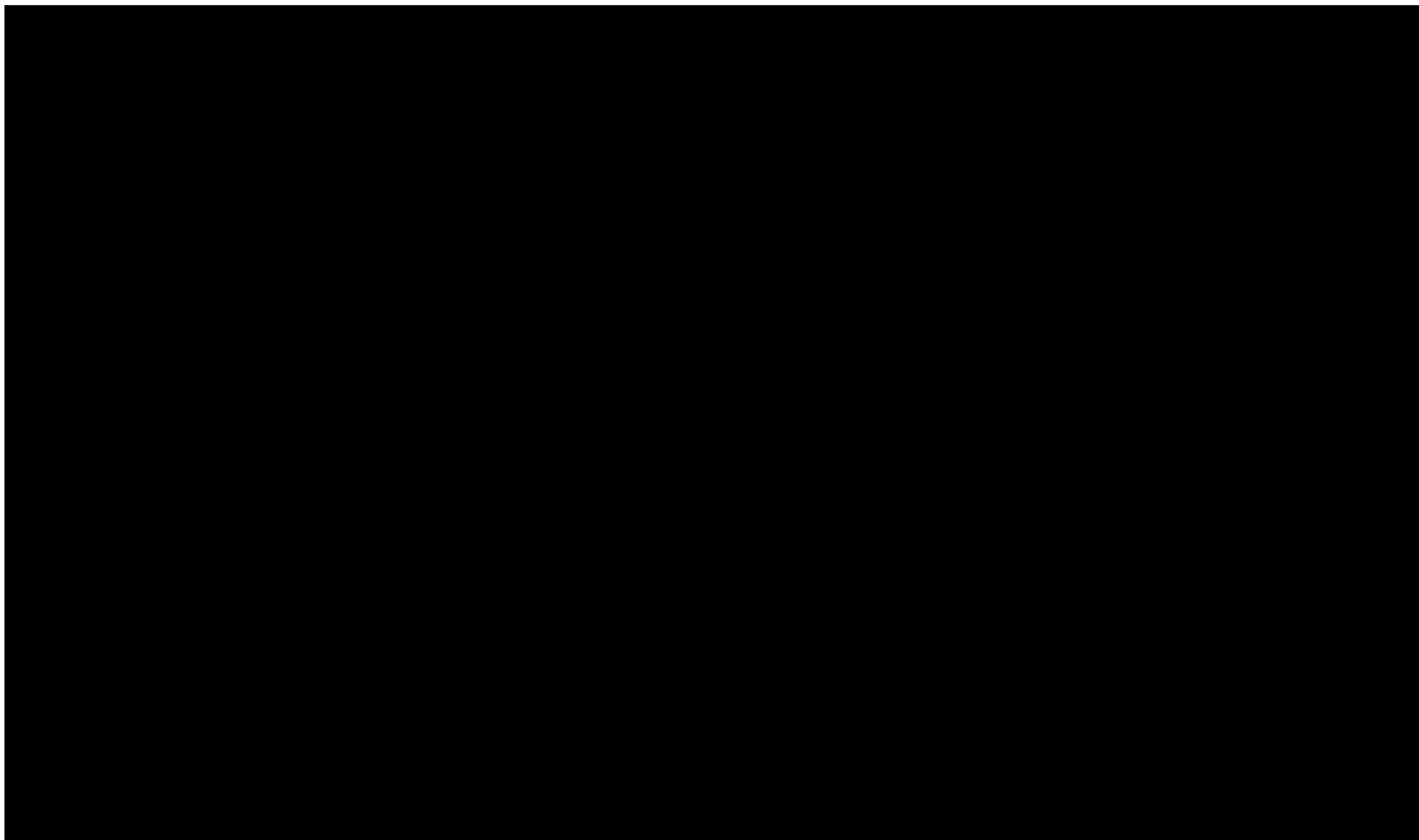


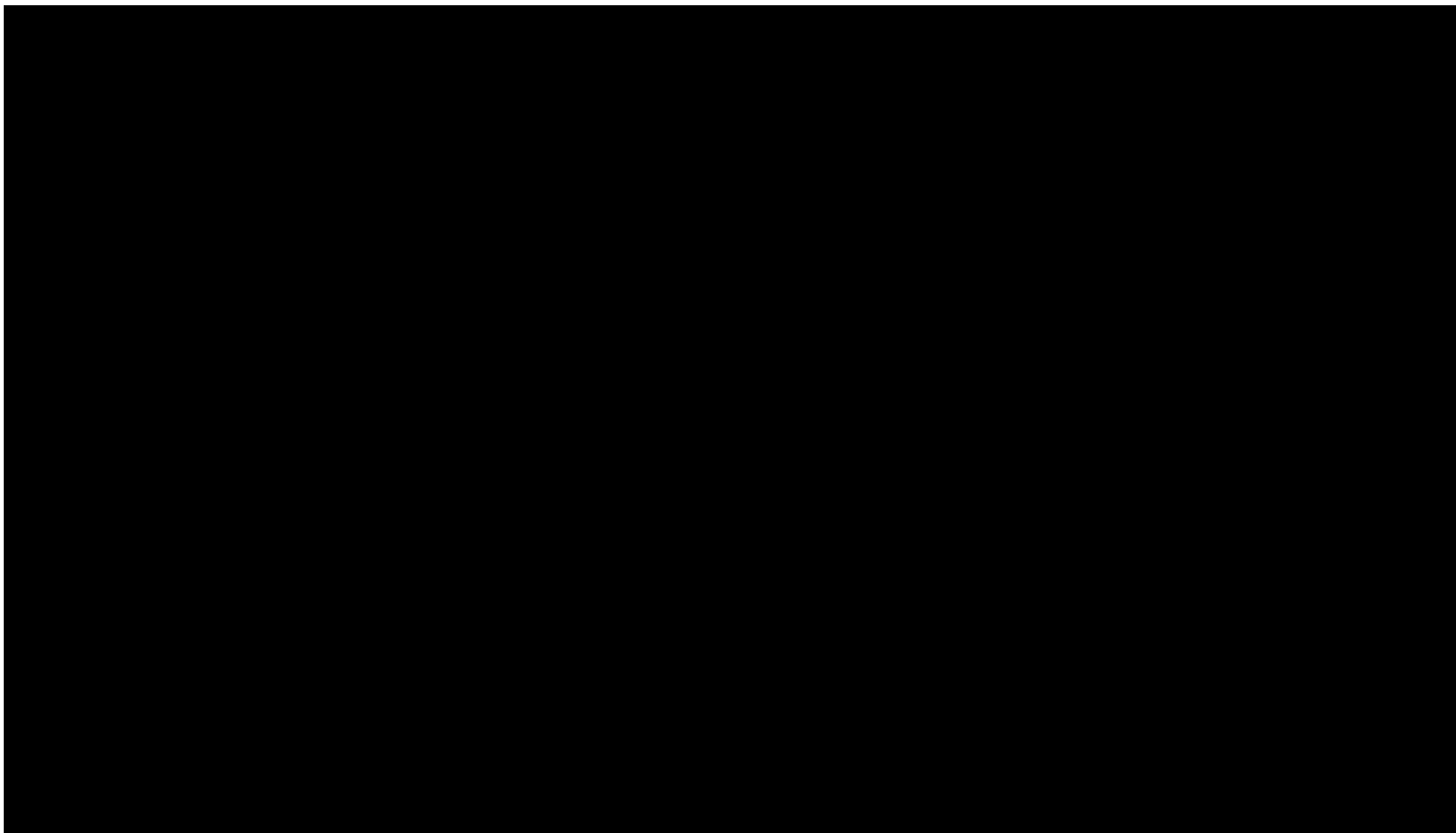


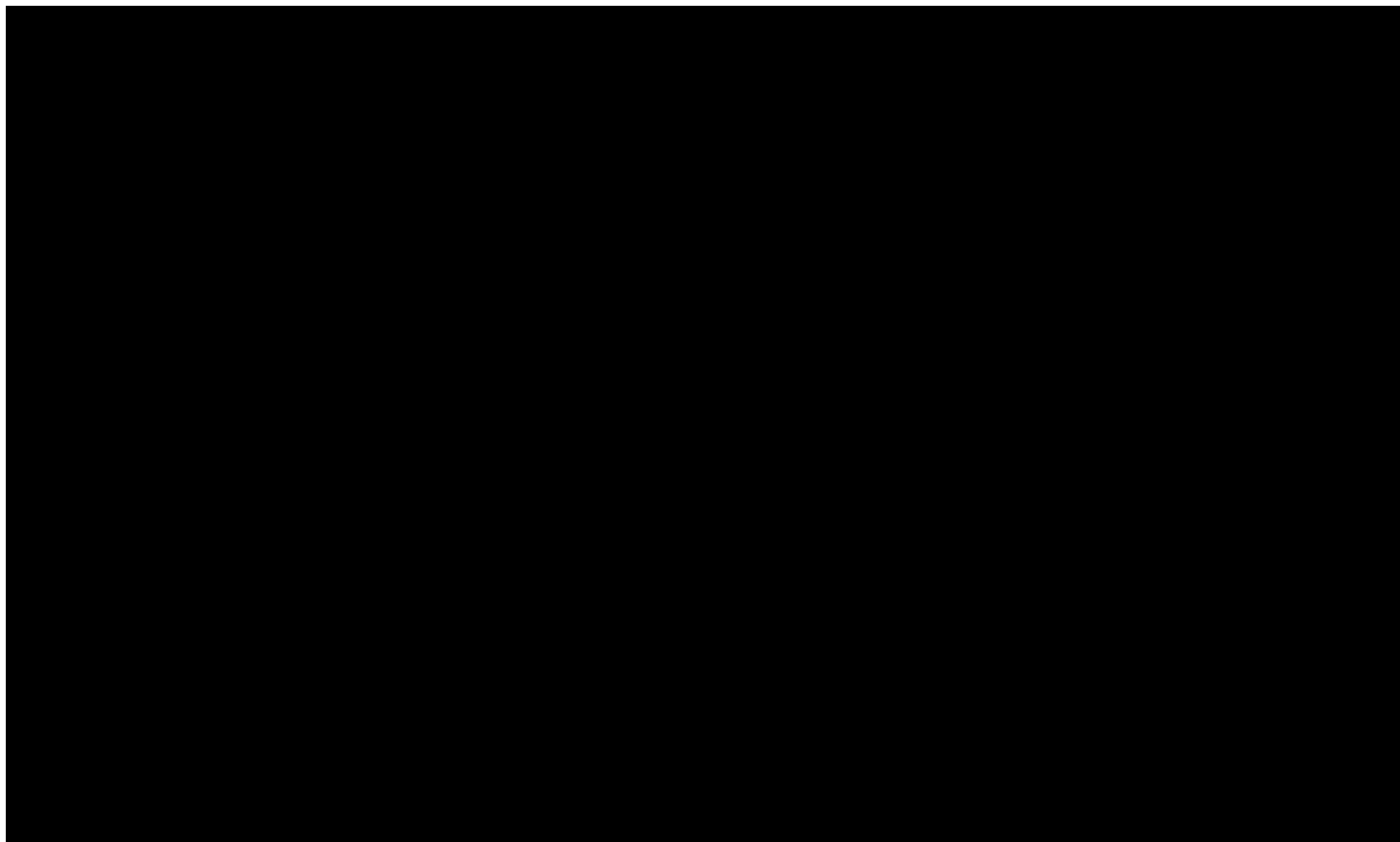


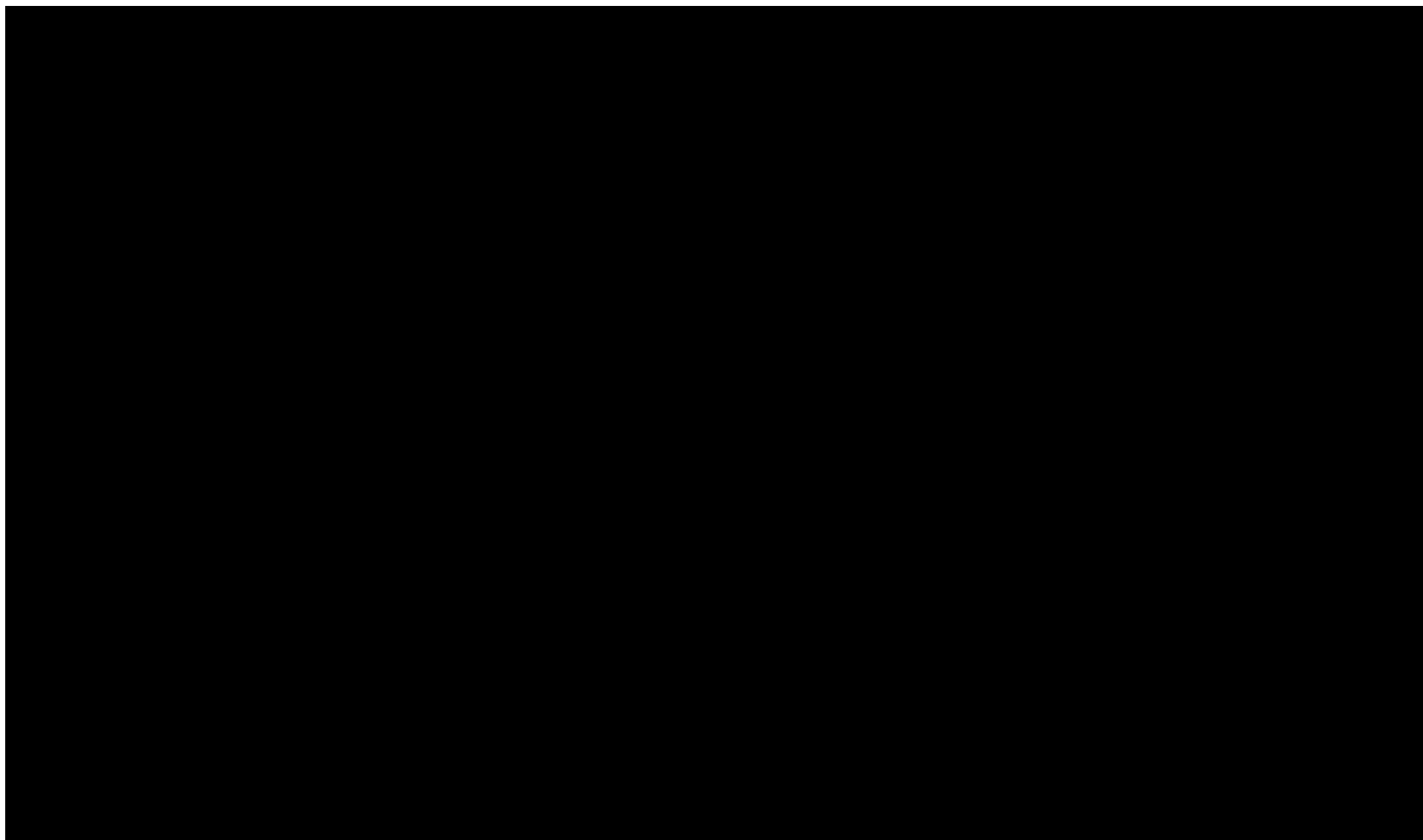


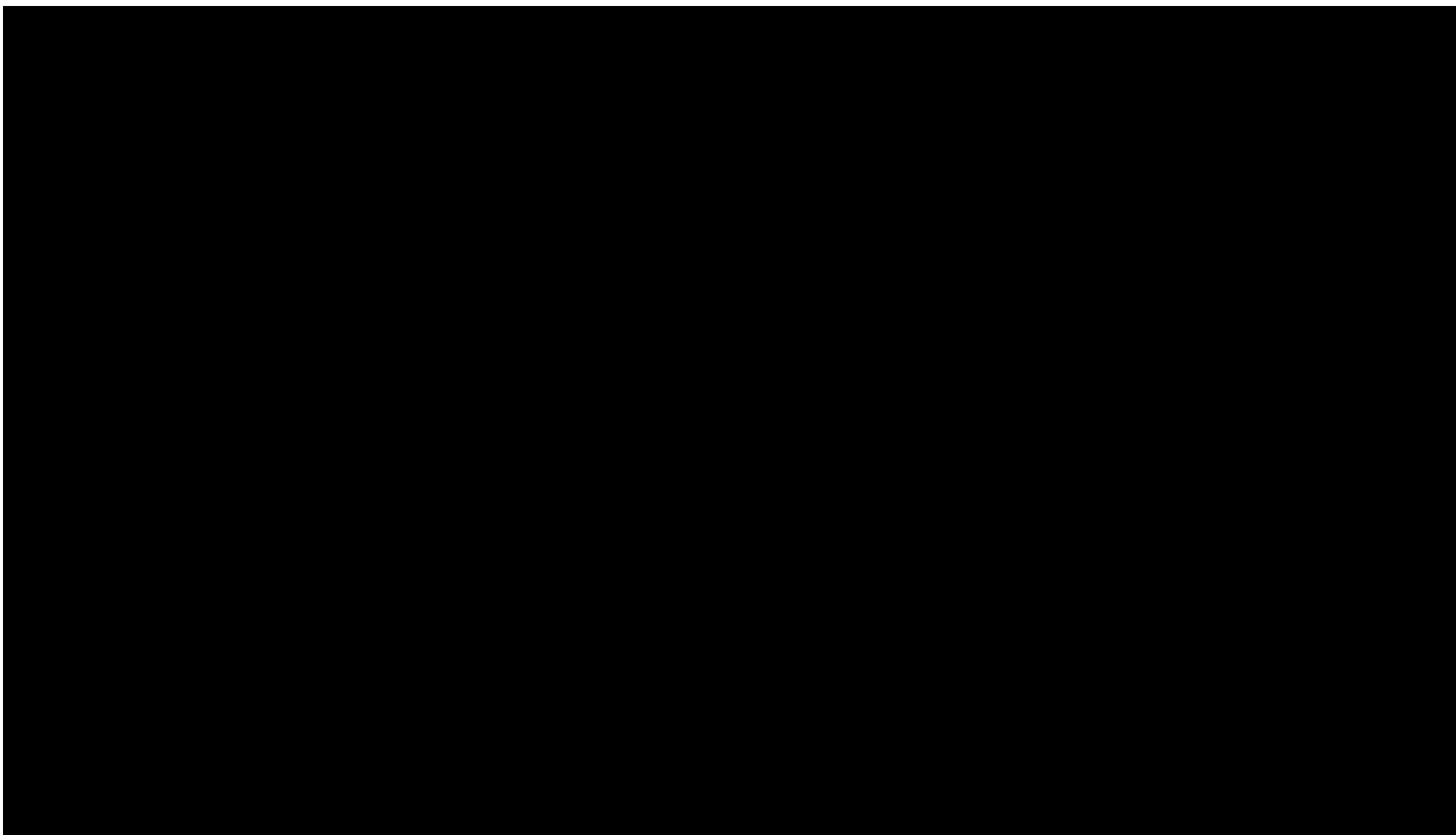


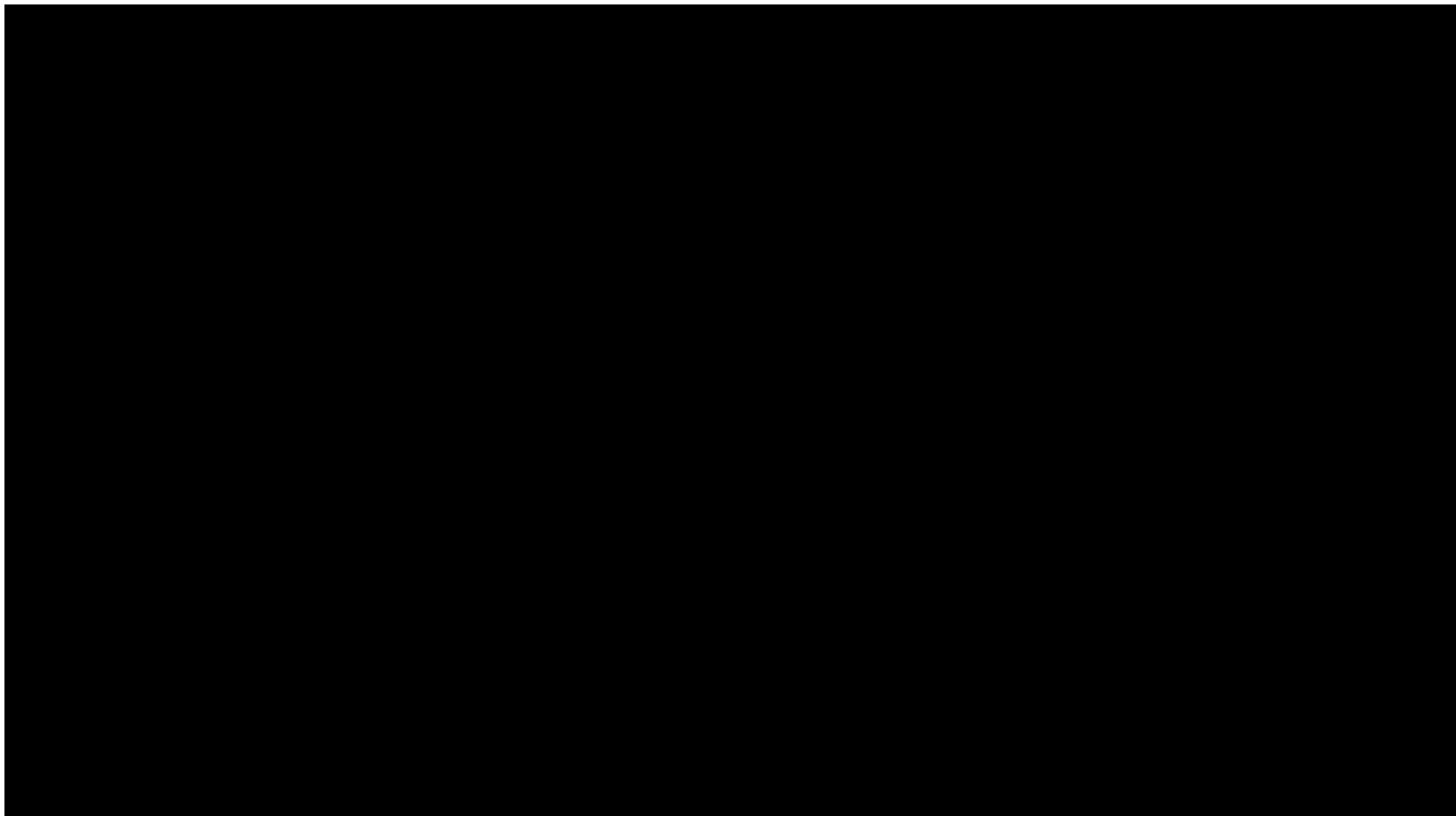












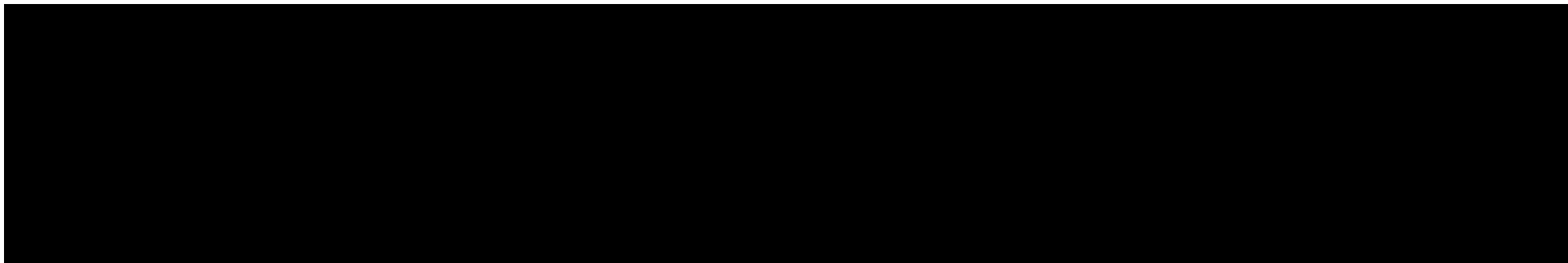
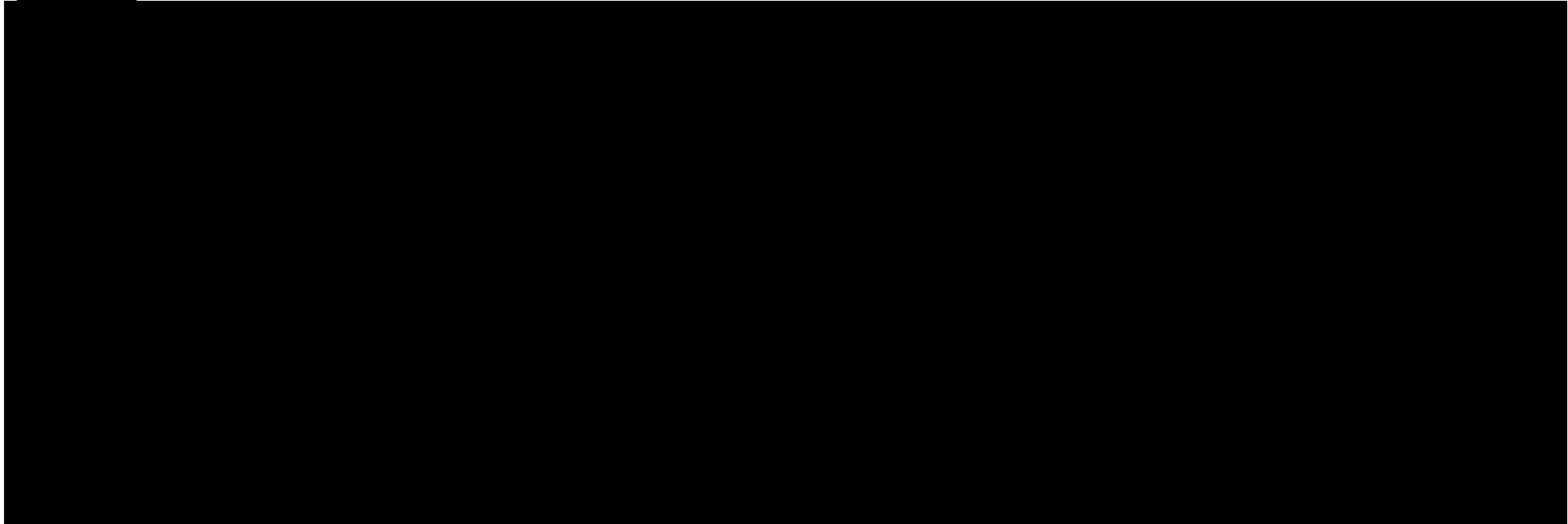
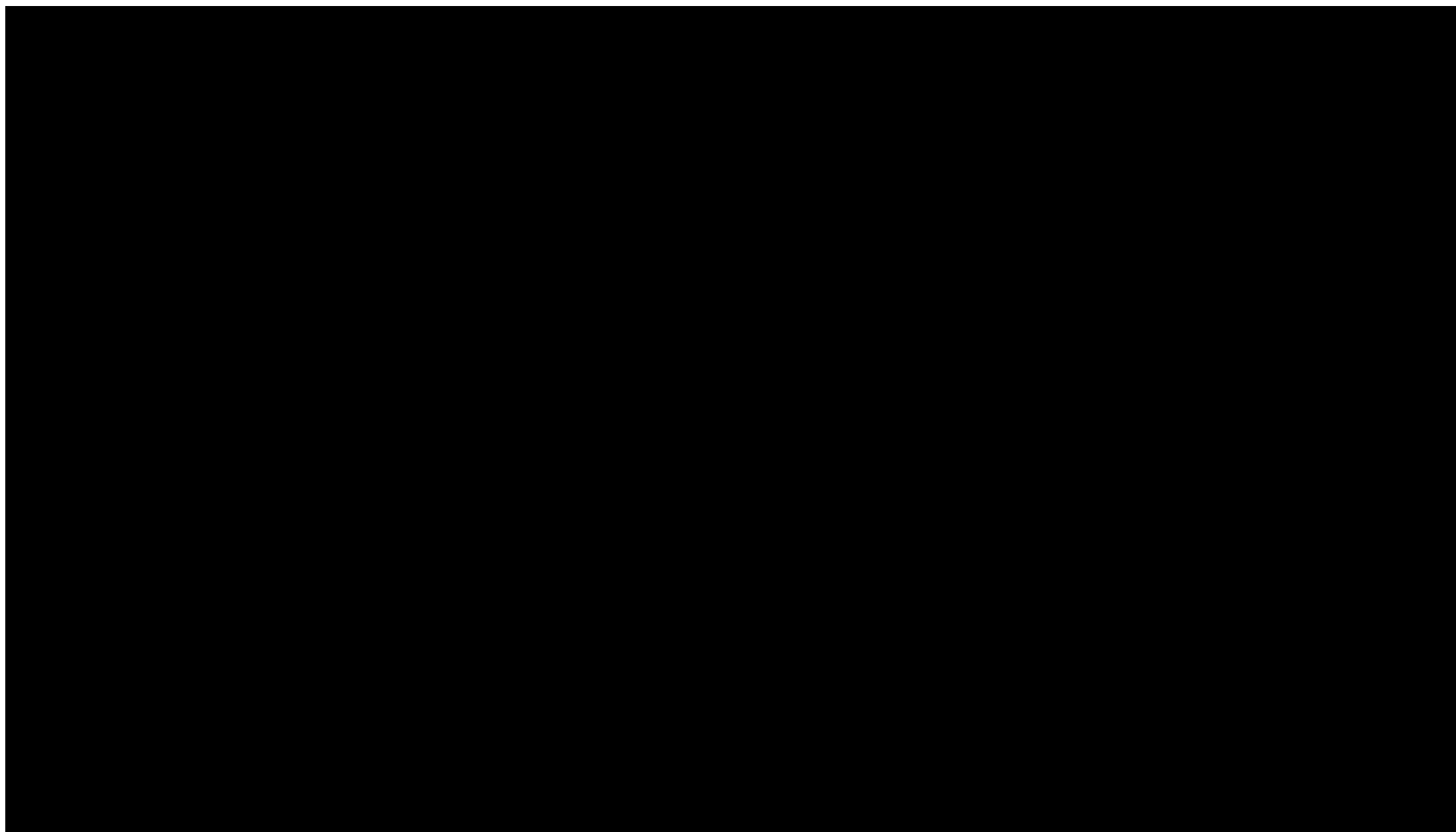
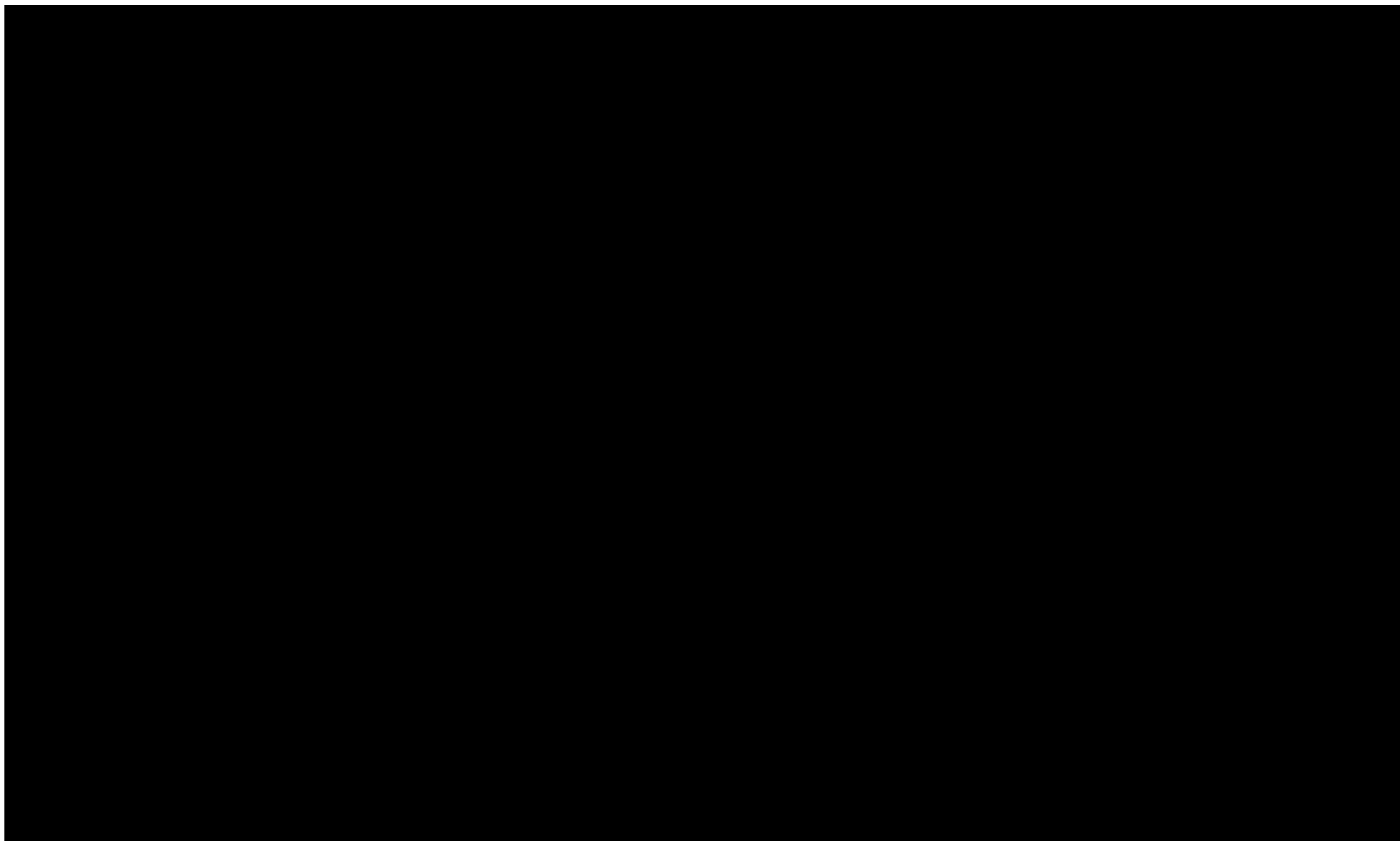


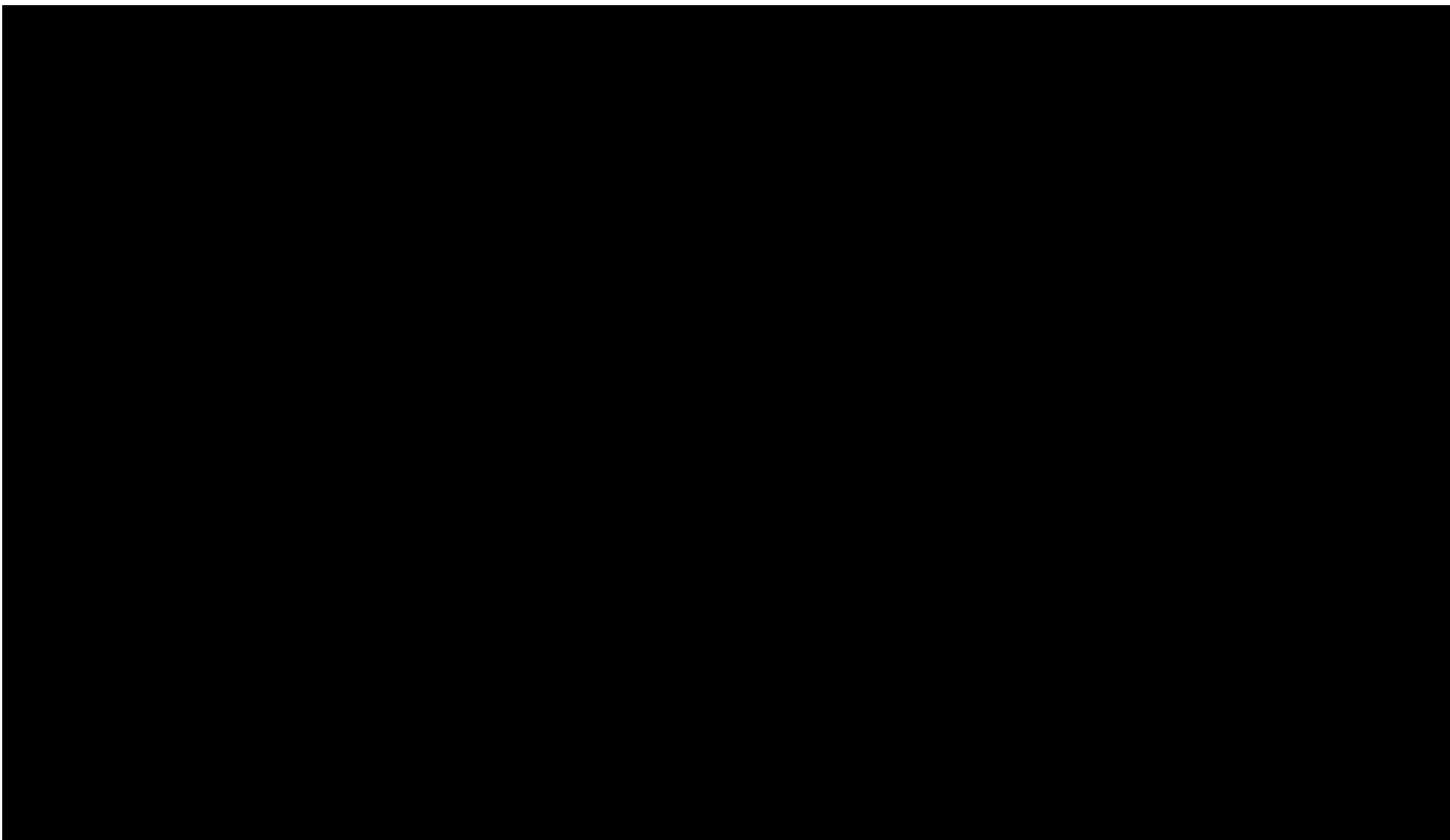
Tabela 87.

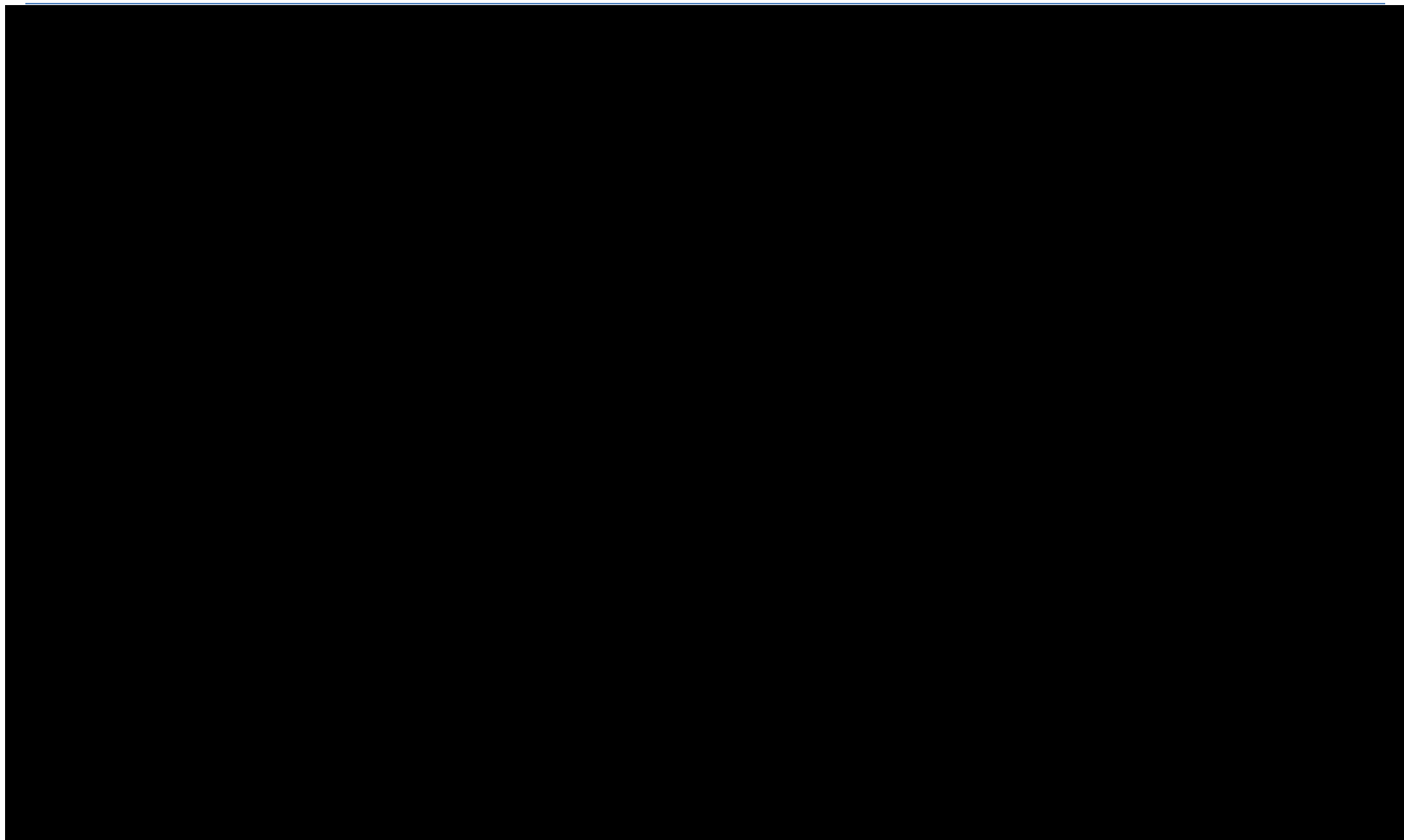
lizey wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja perspektywie płatnika publicznego

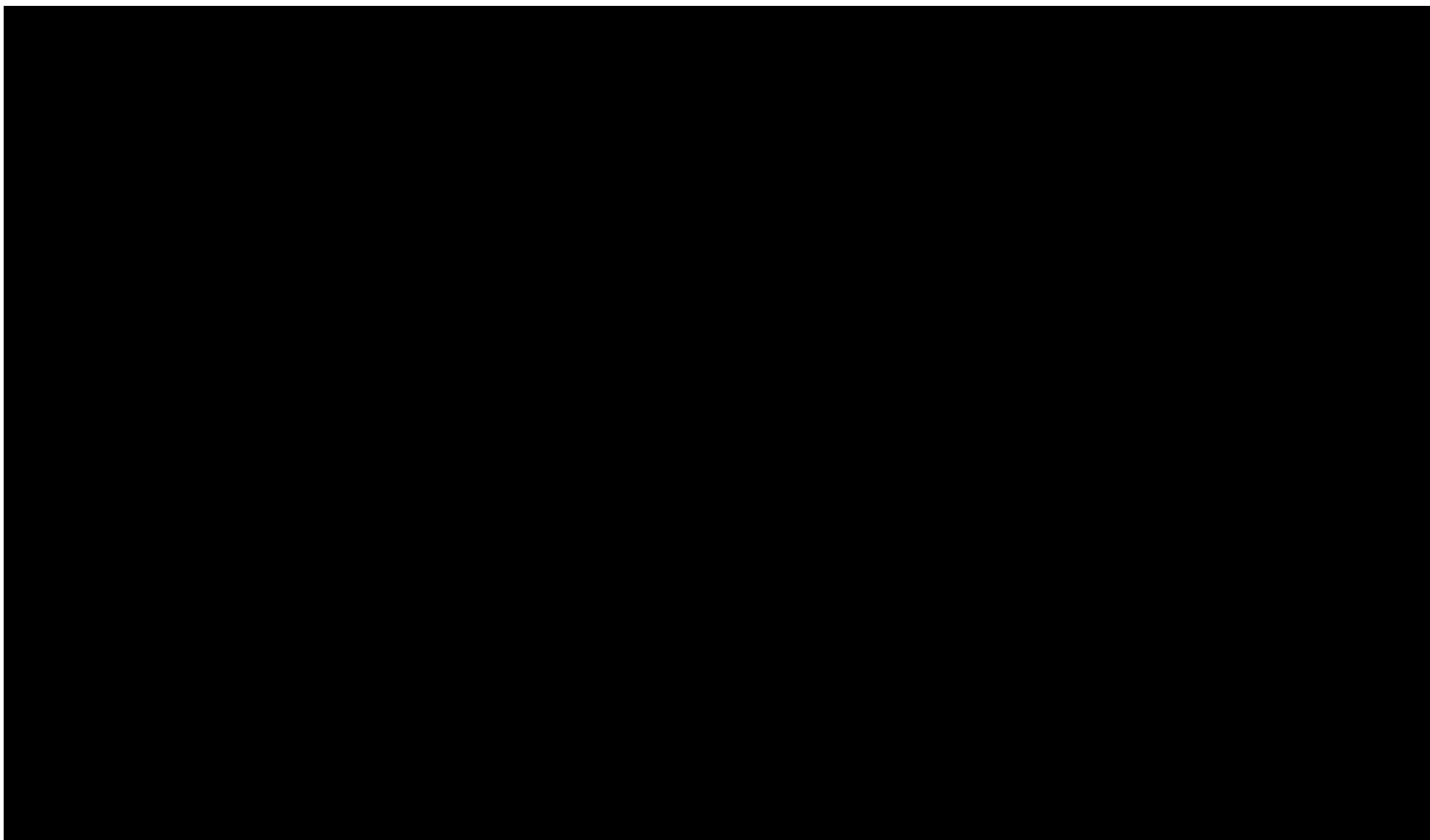


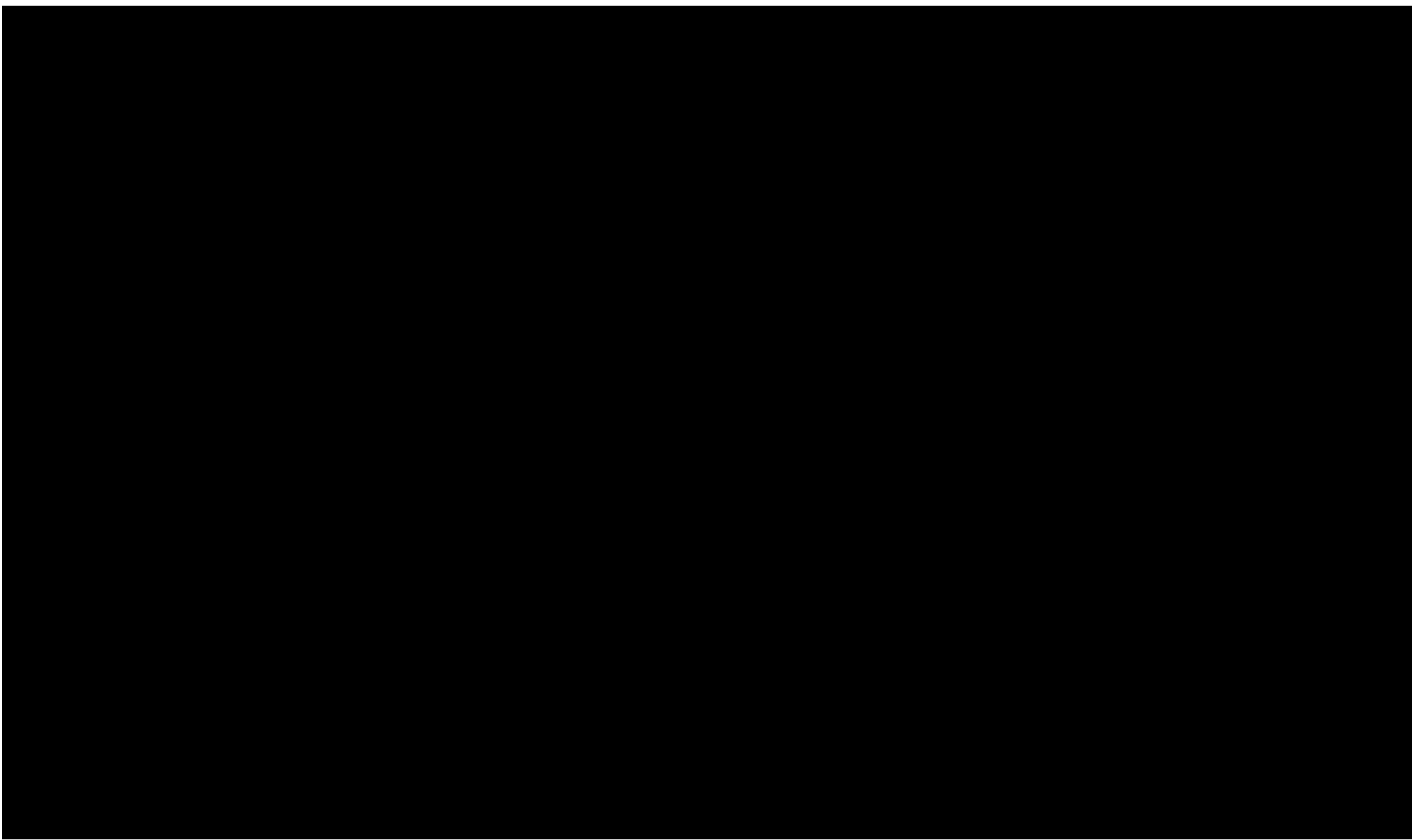


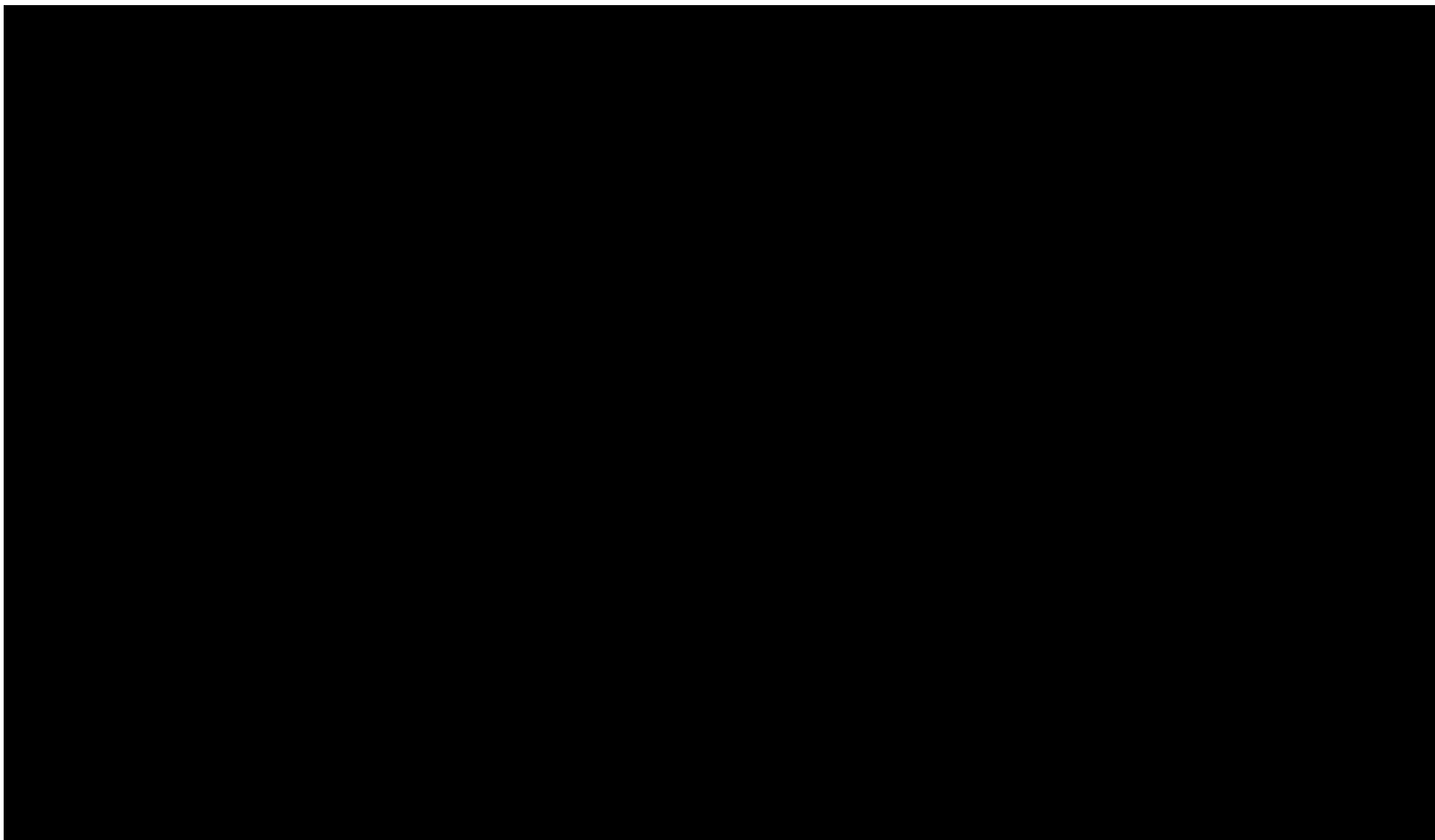


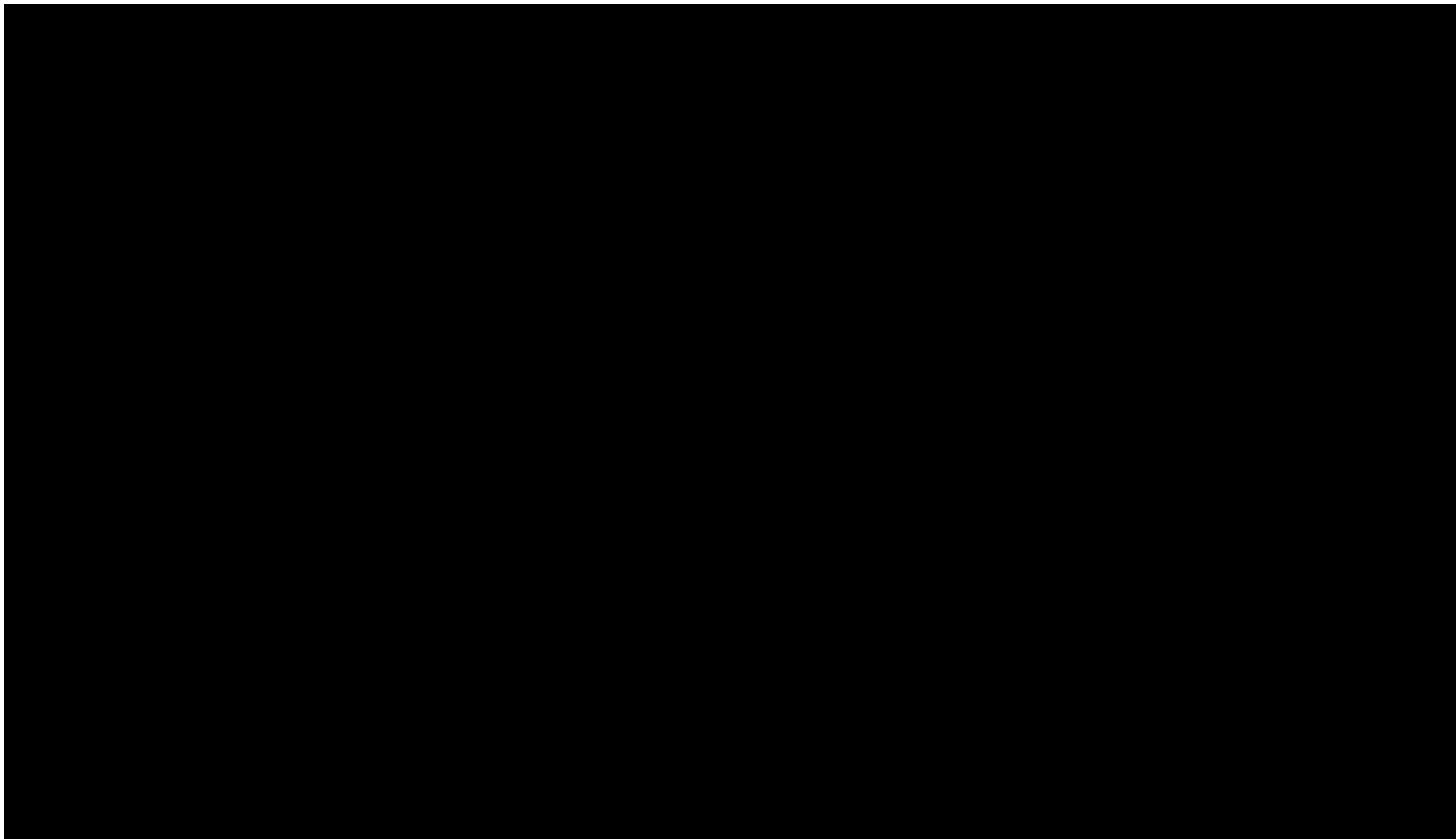


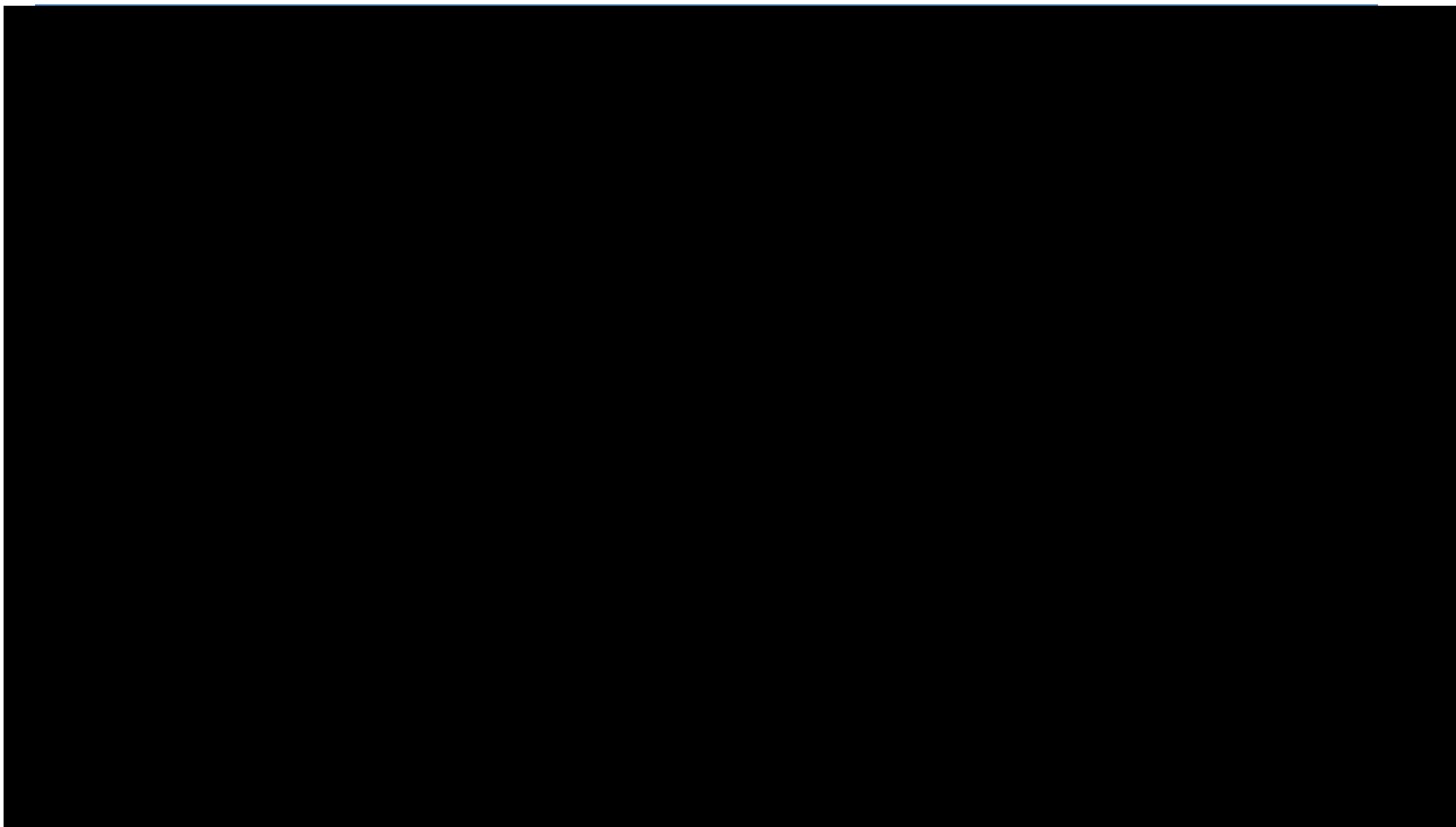


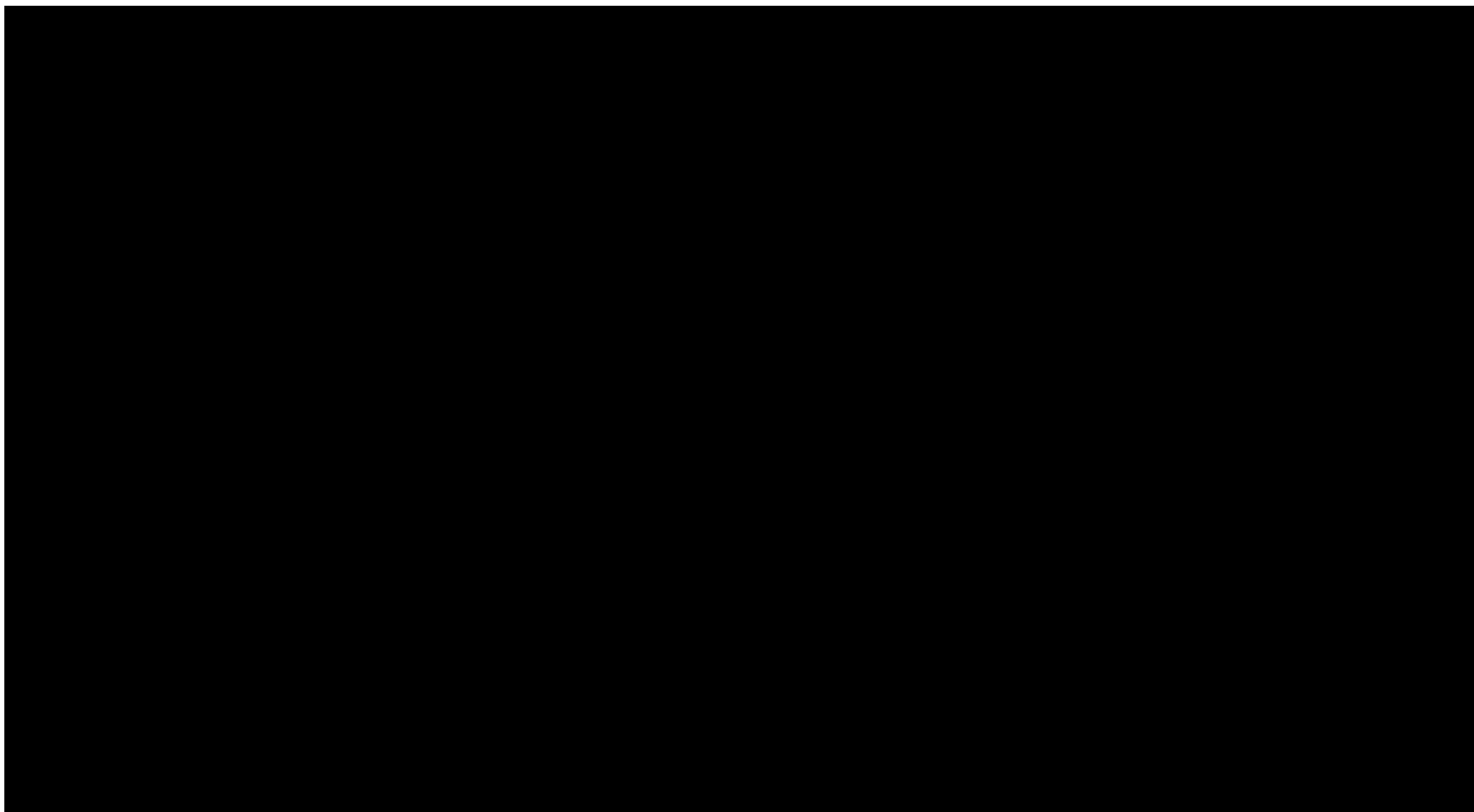


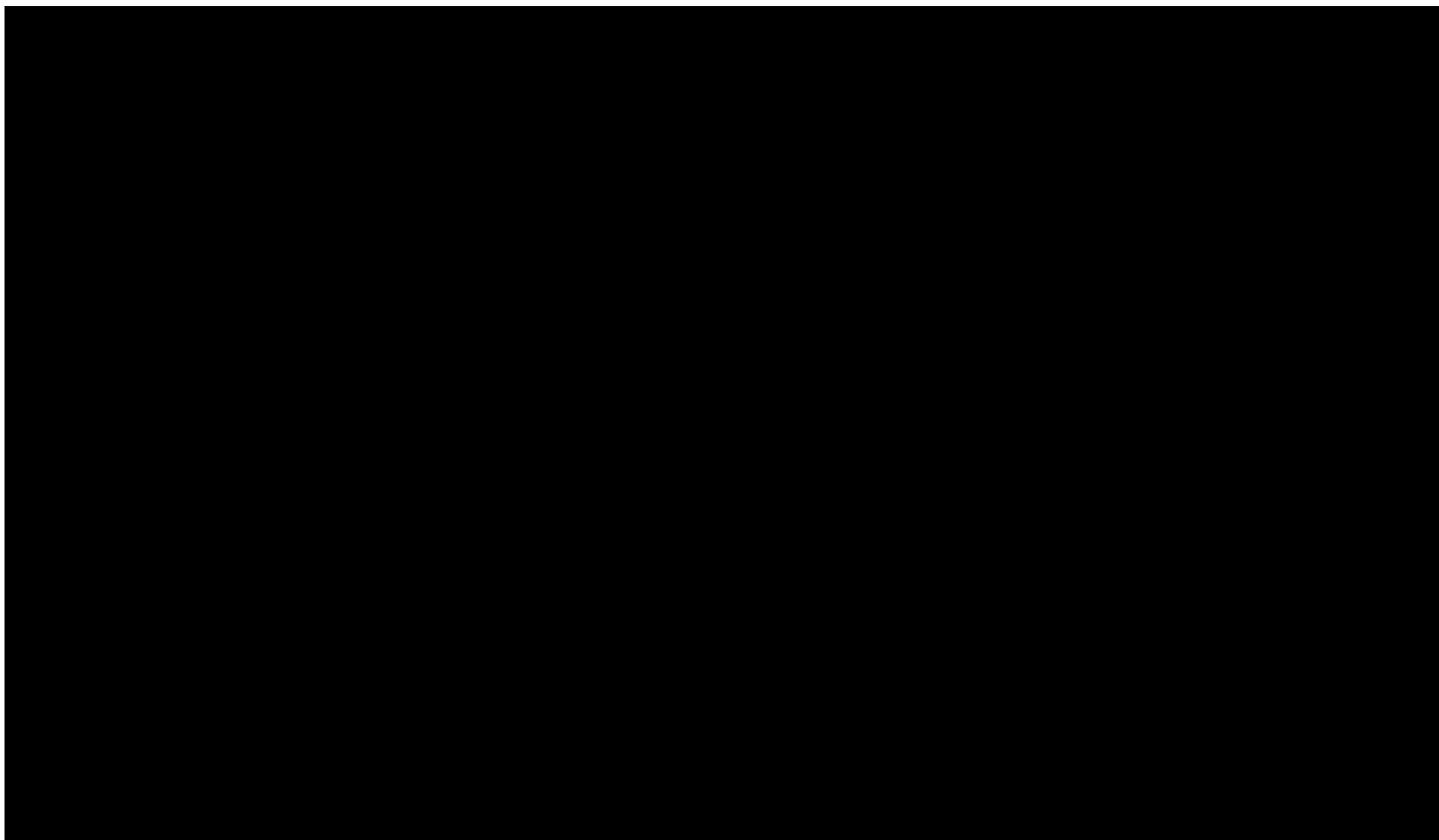












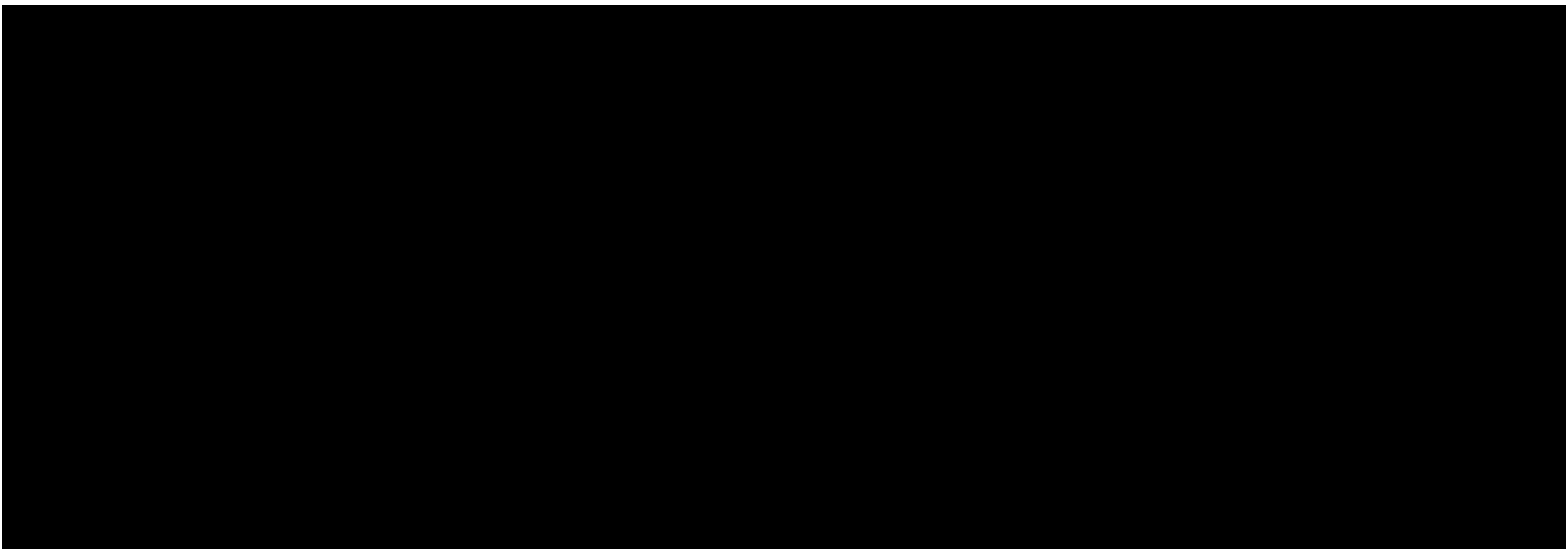
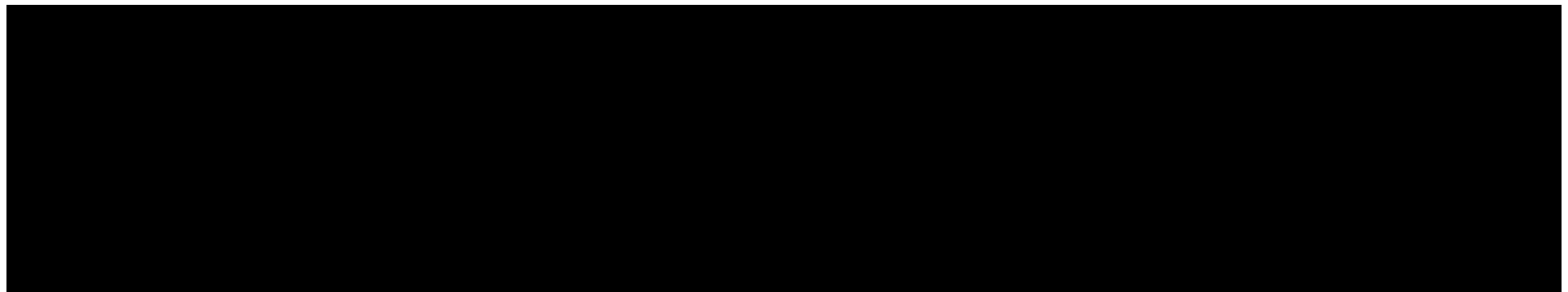
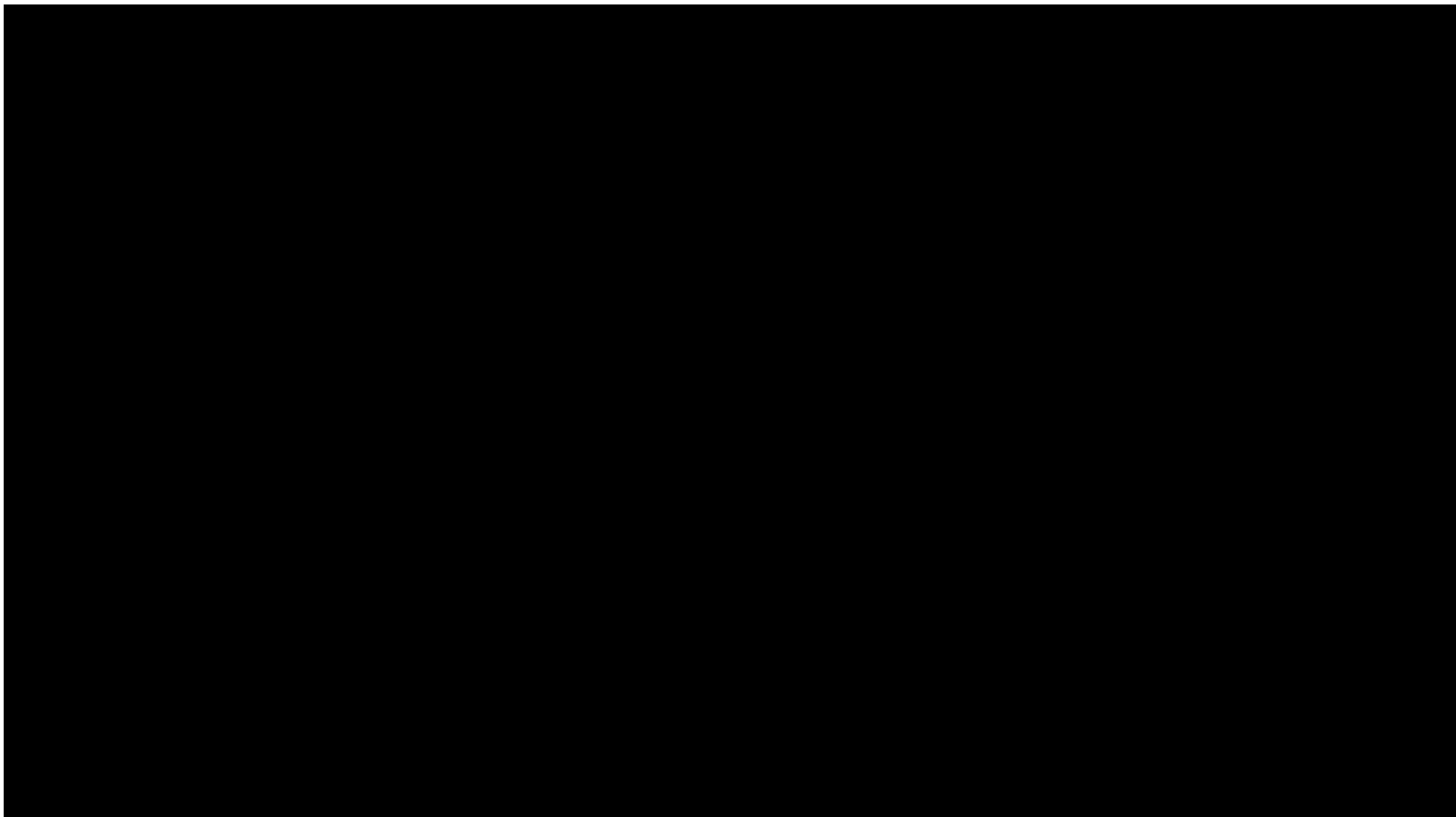
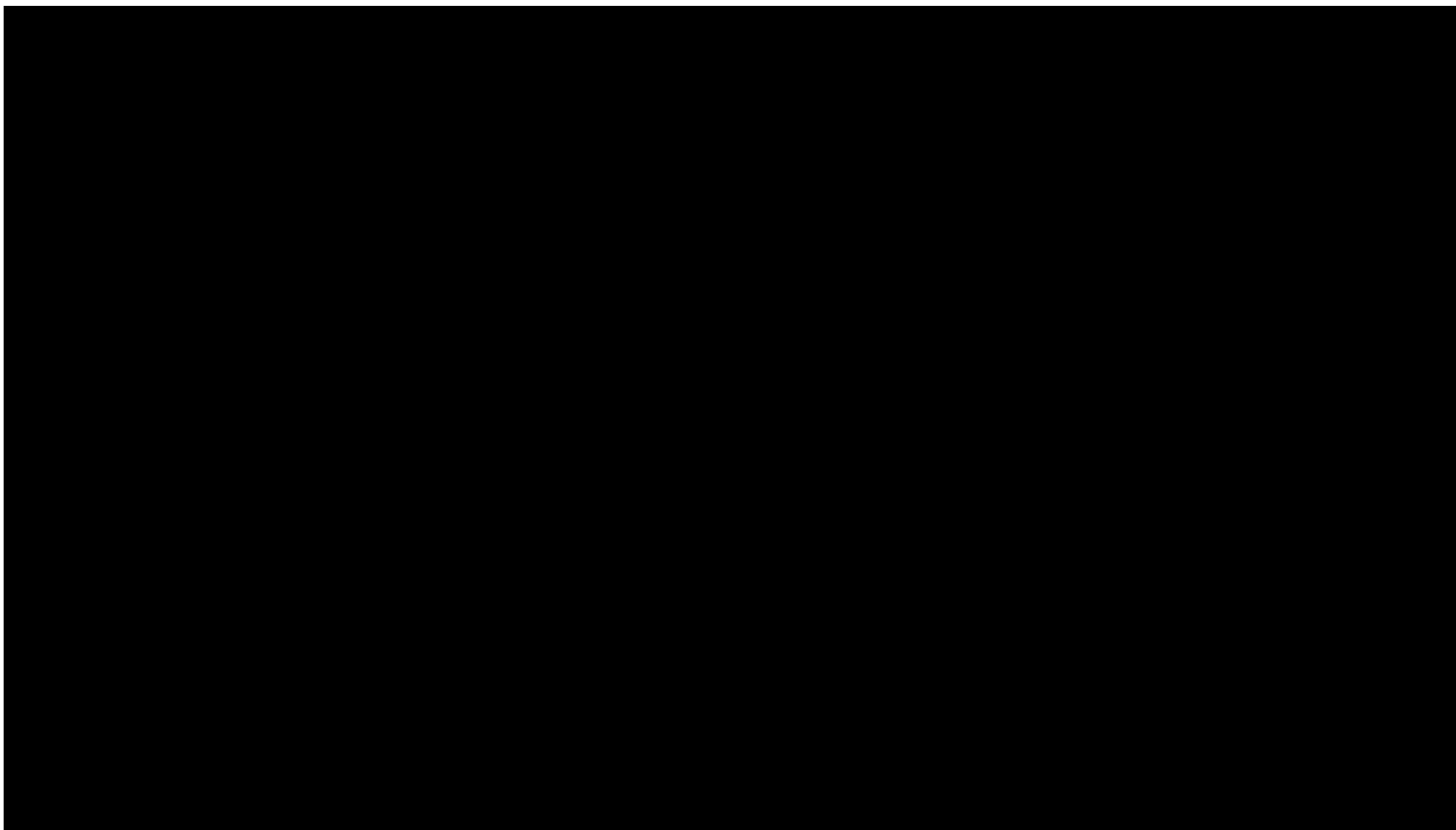


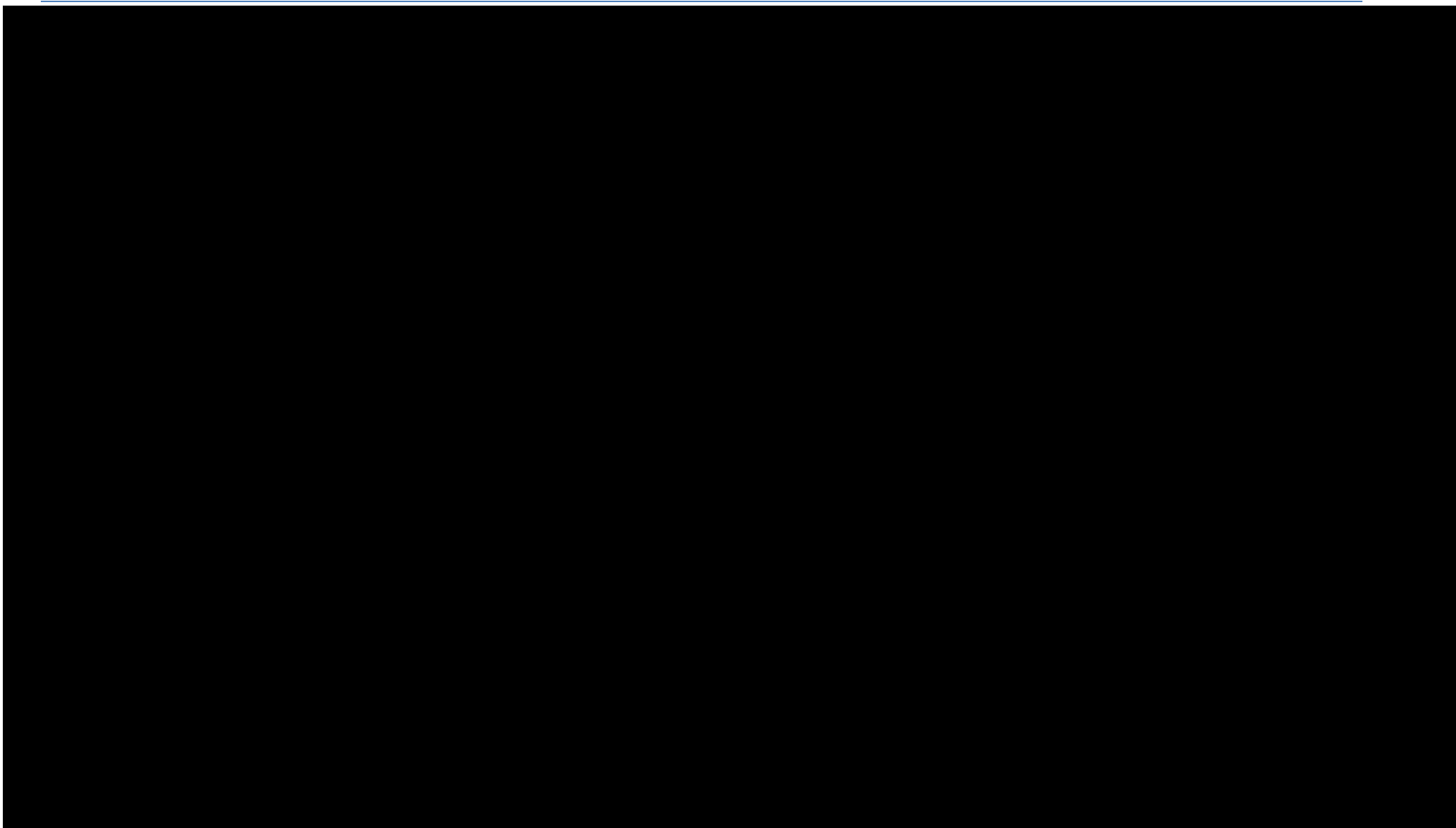
Tabela 88.

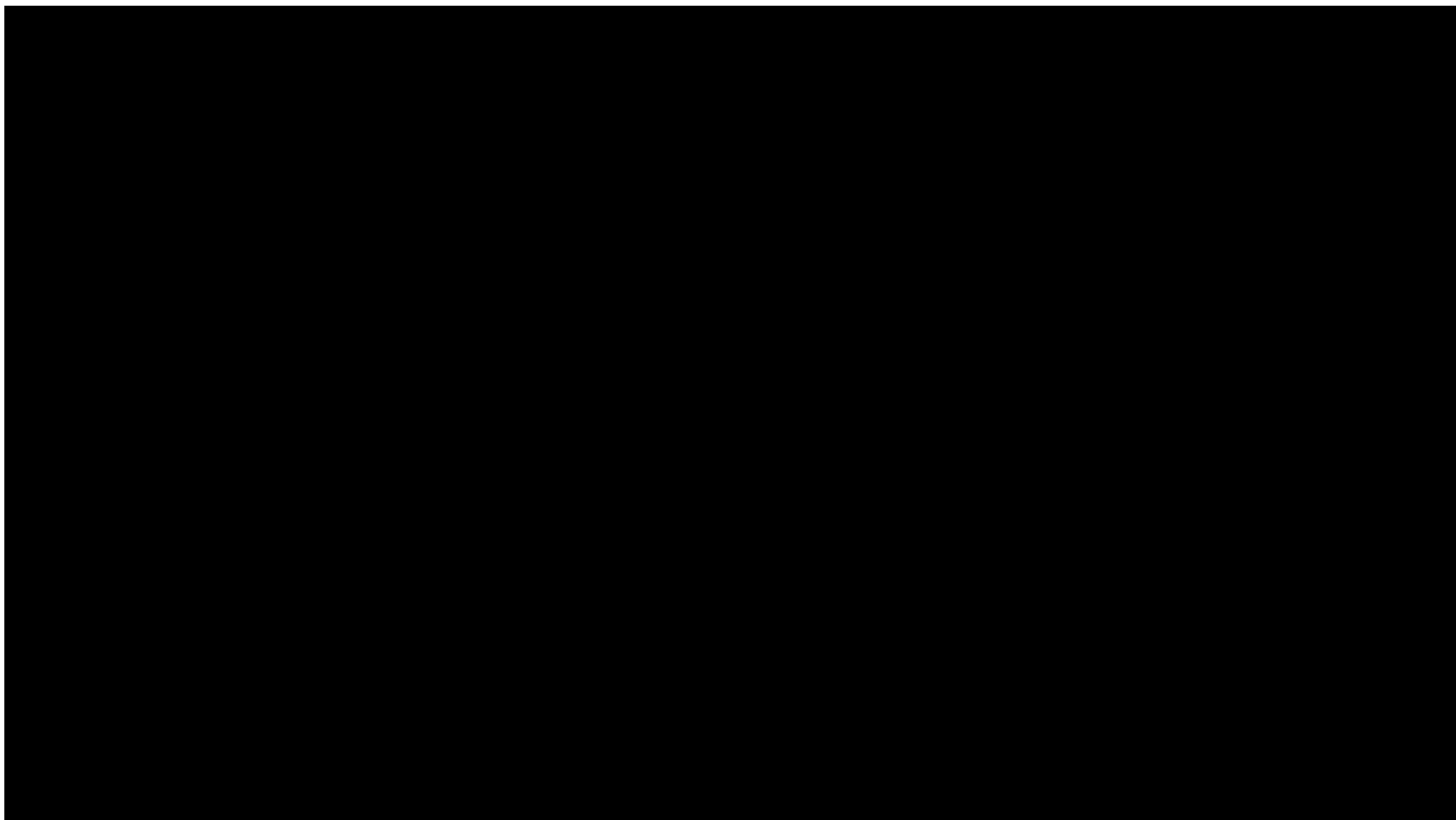
Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja [redacted] w perspektywie wspólnej

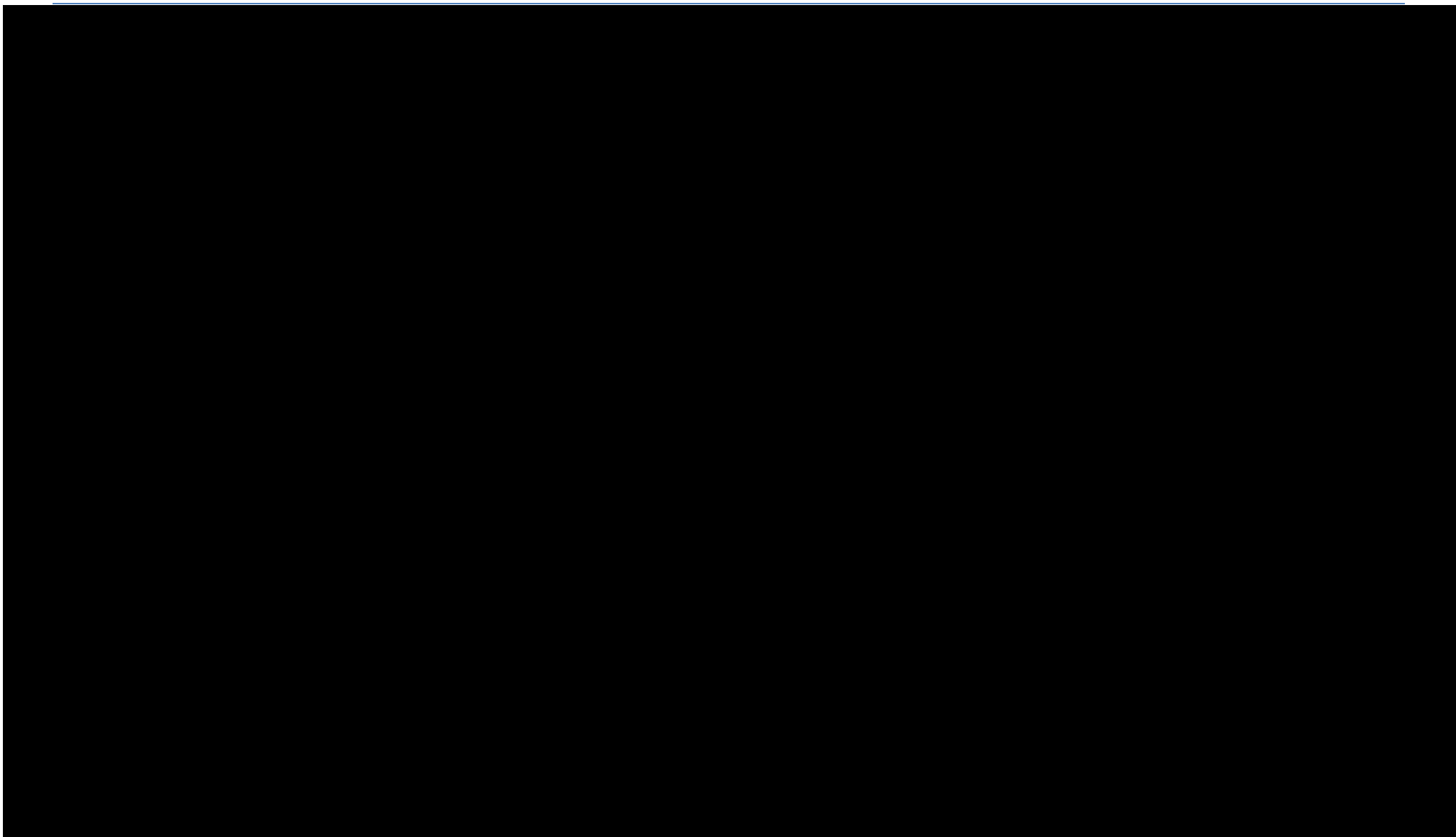


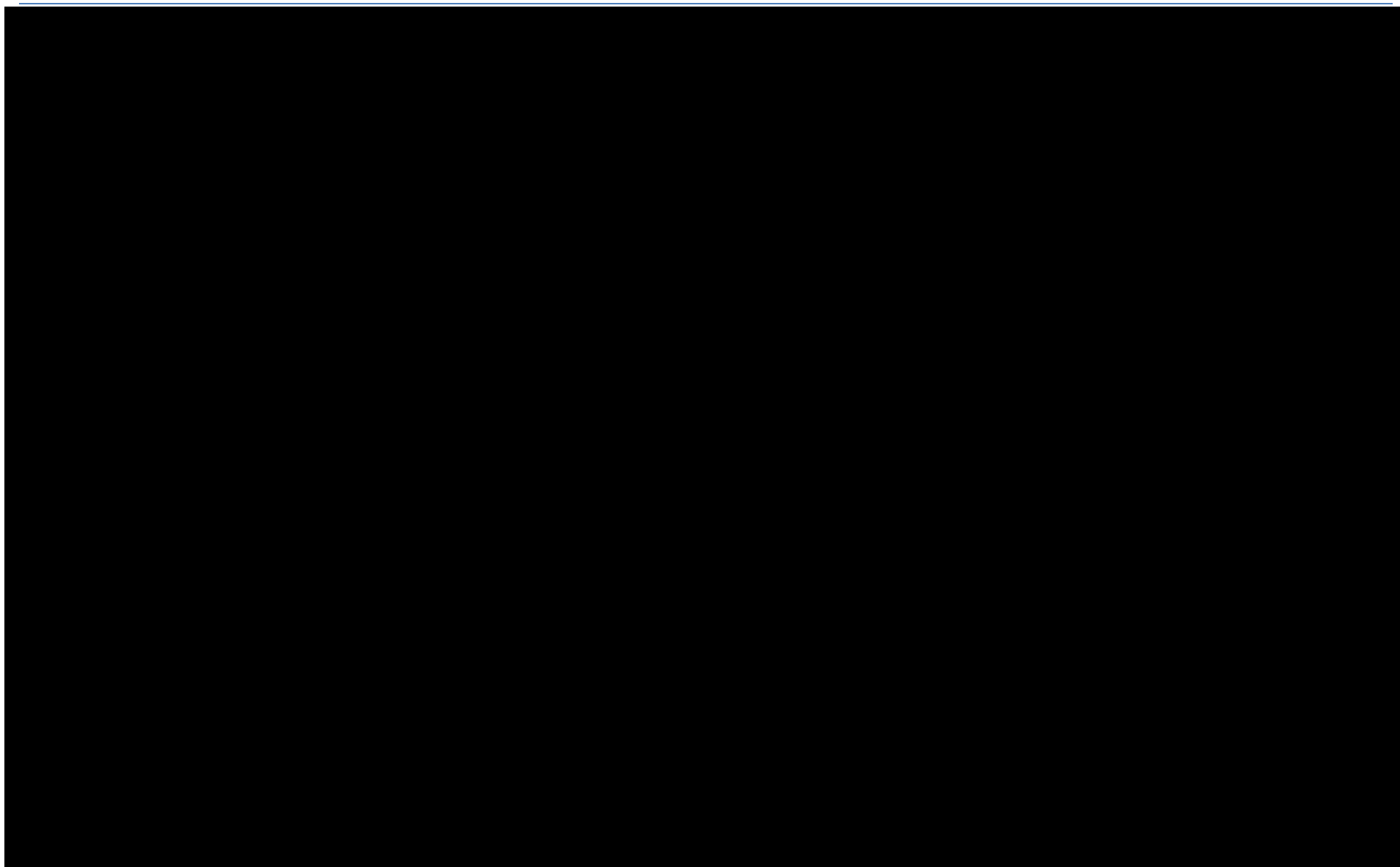


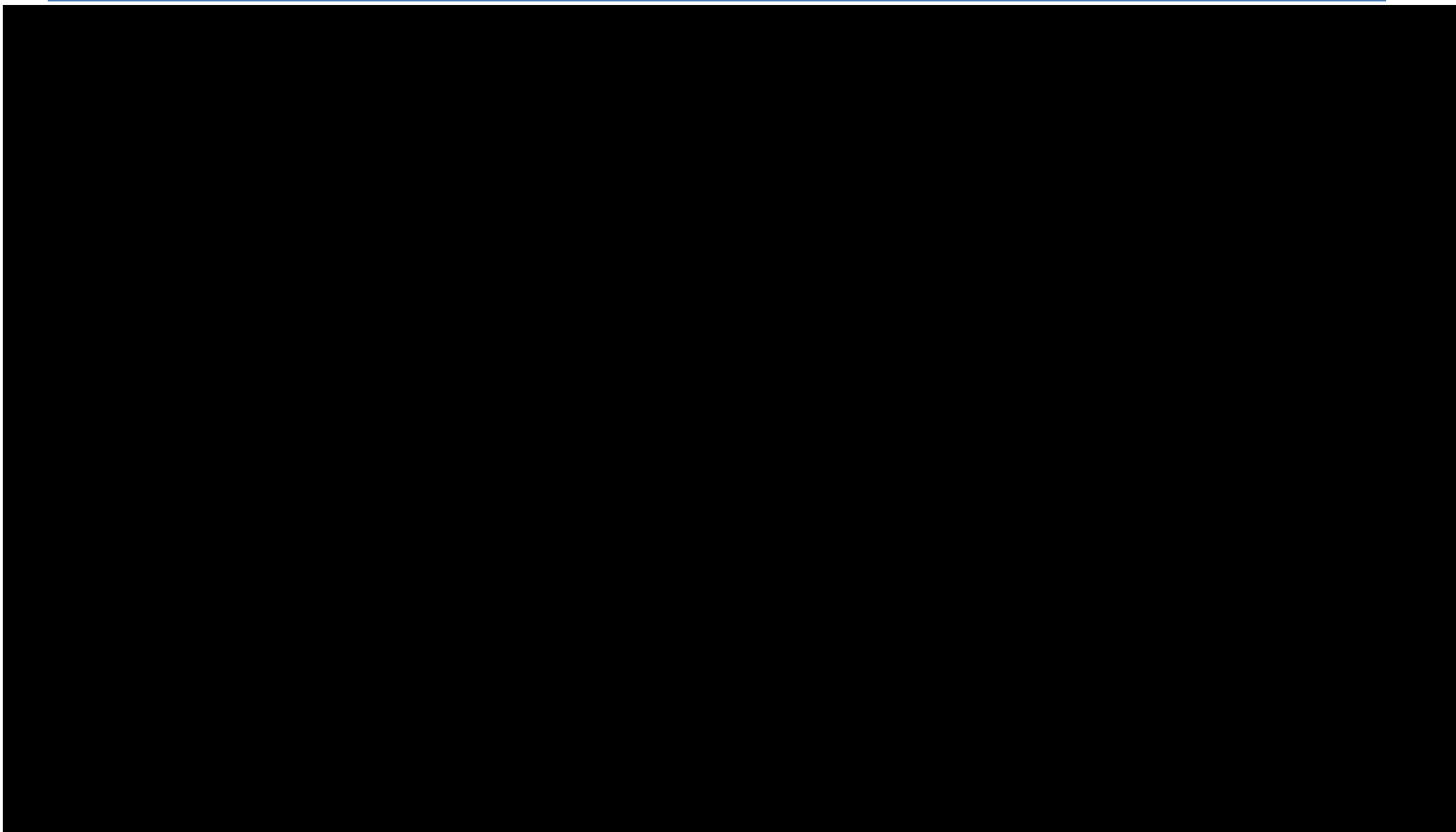


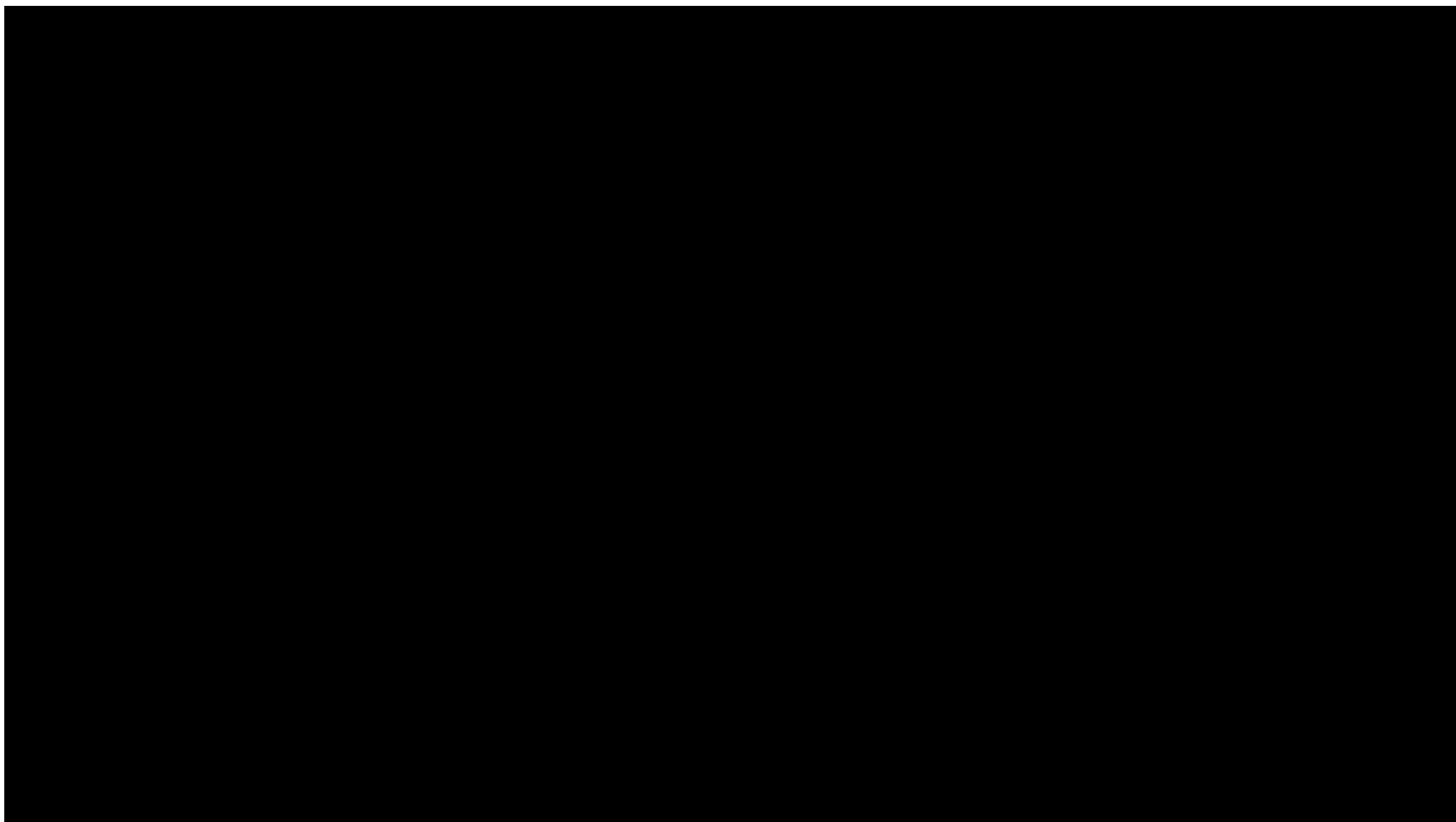


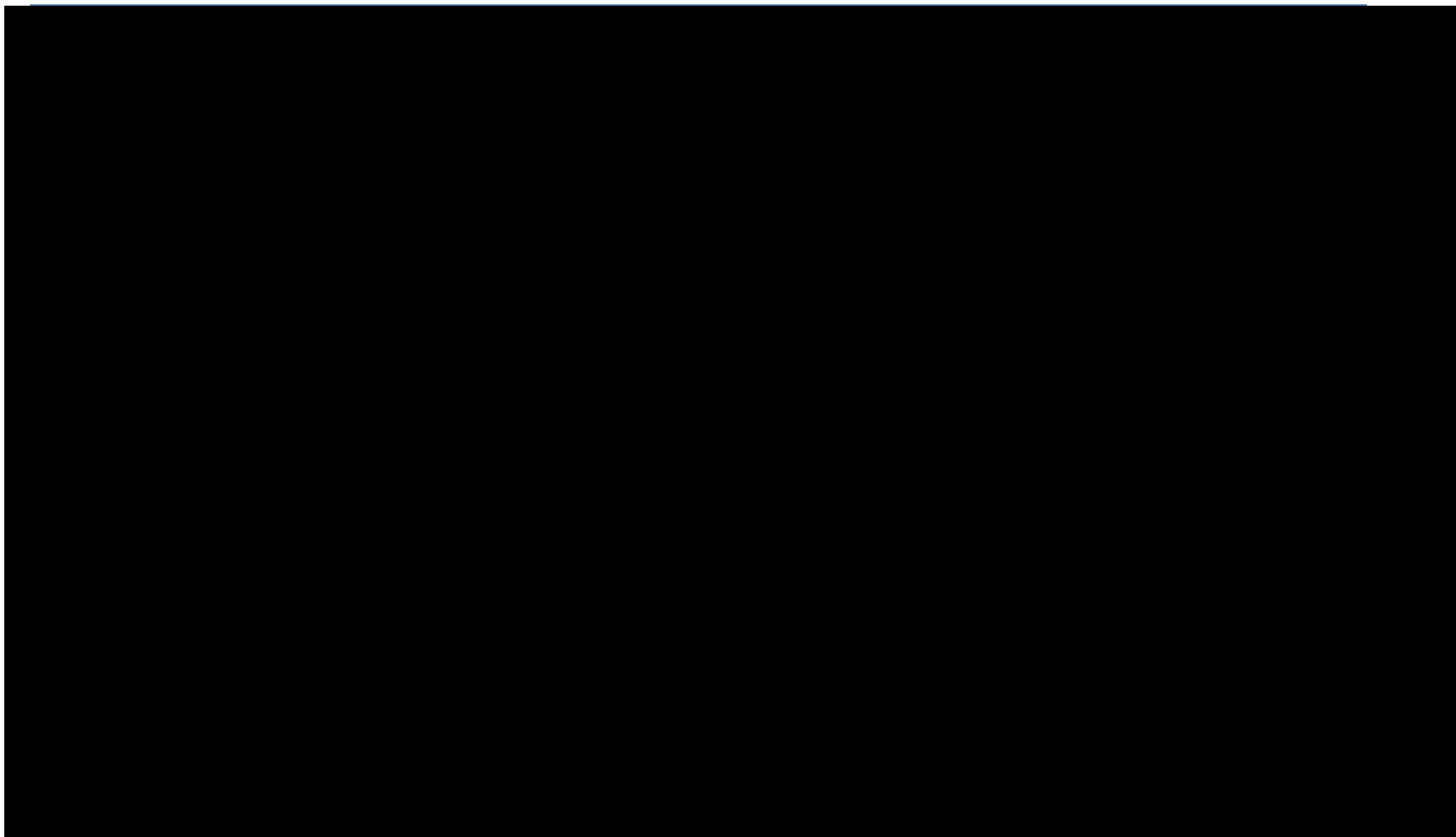


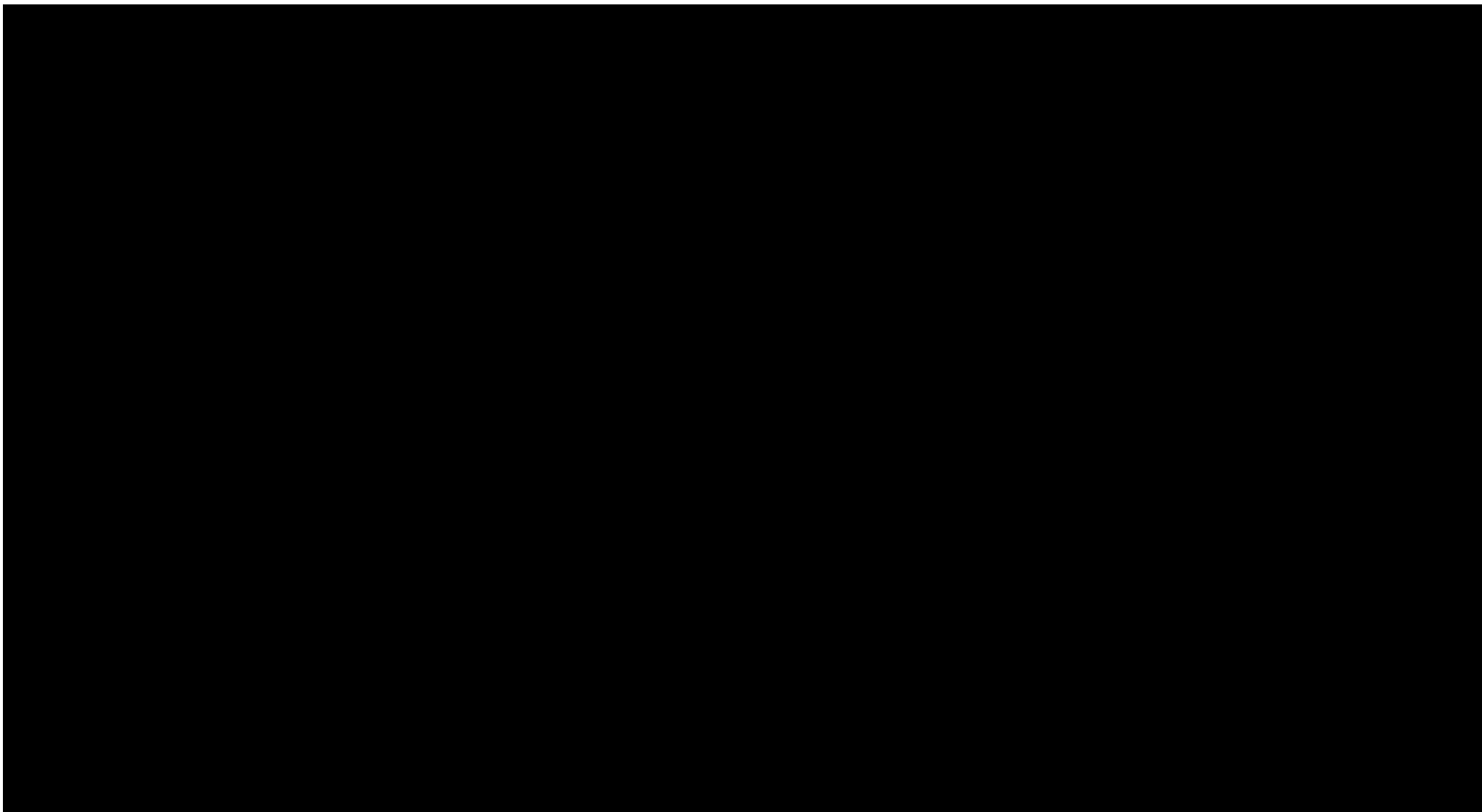


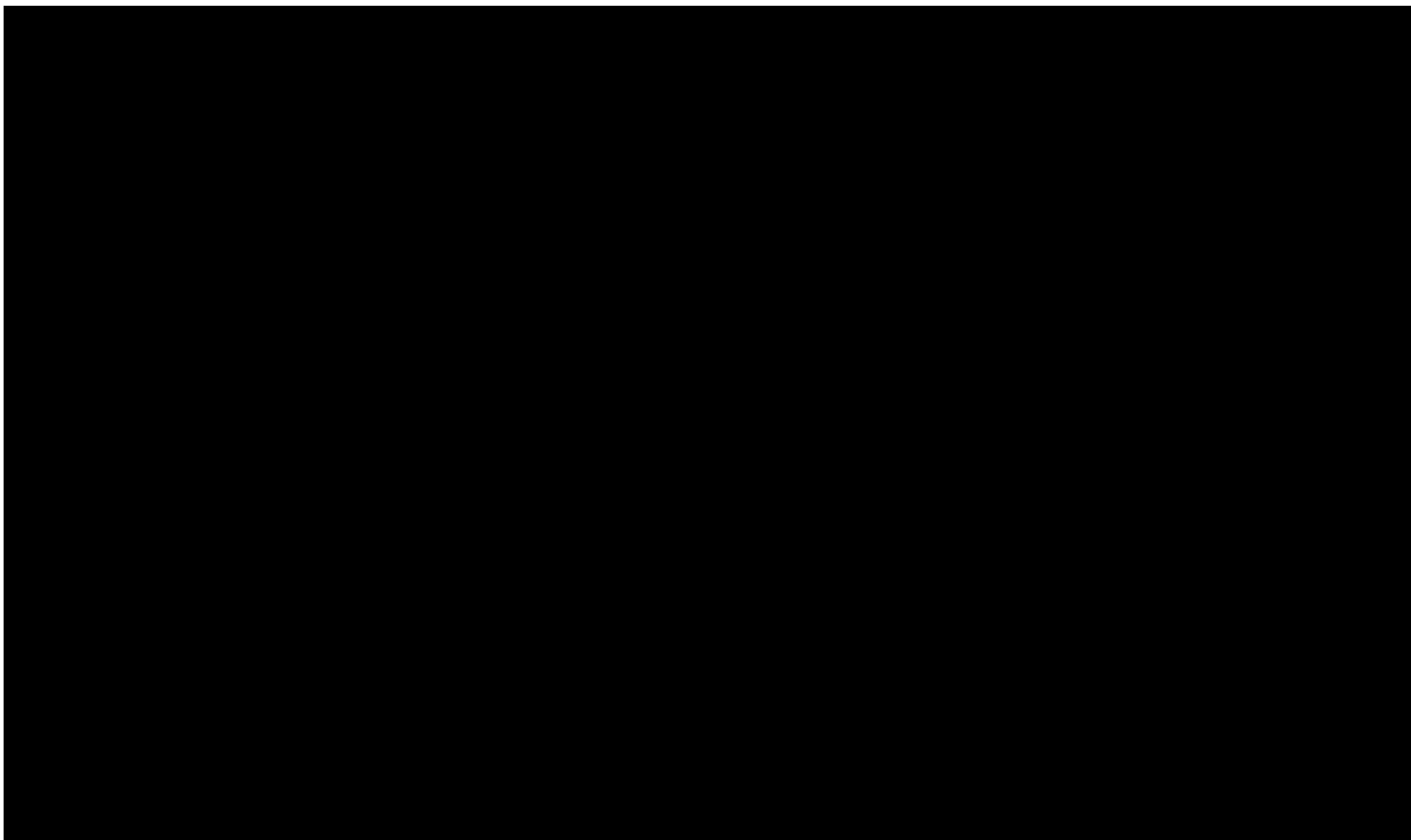












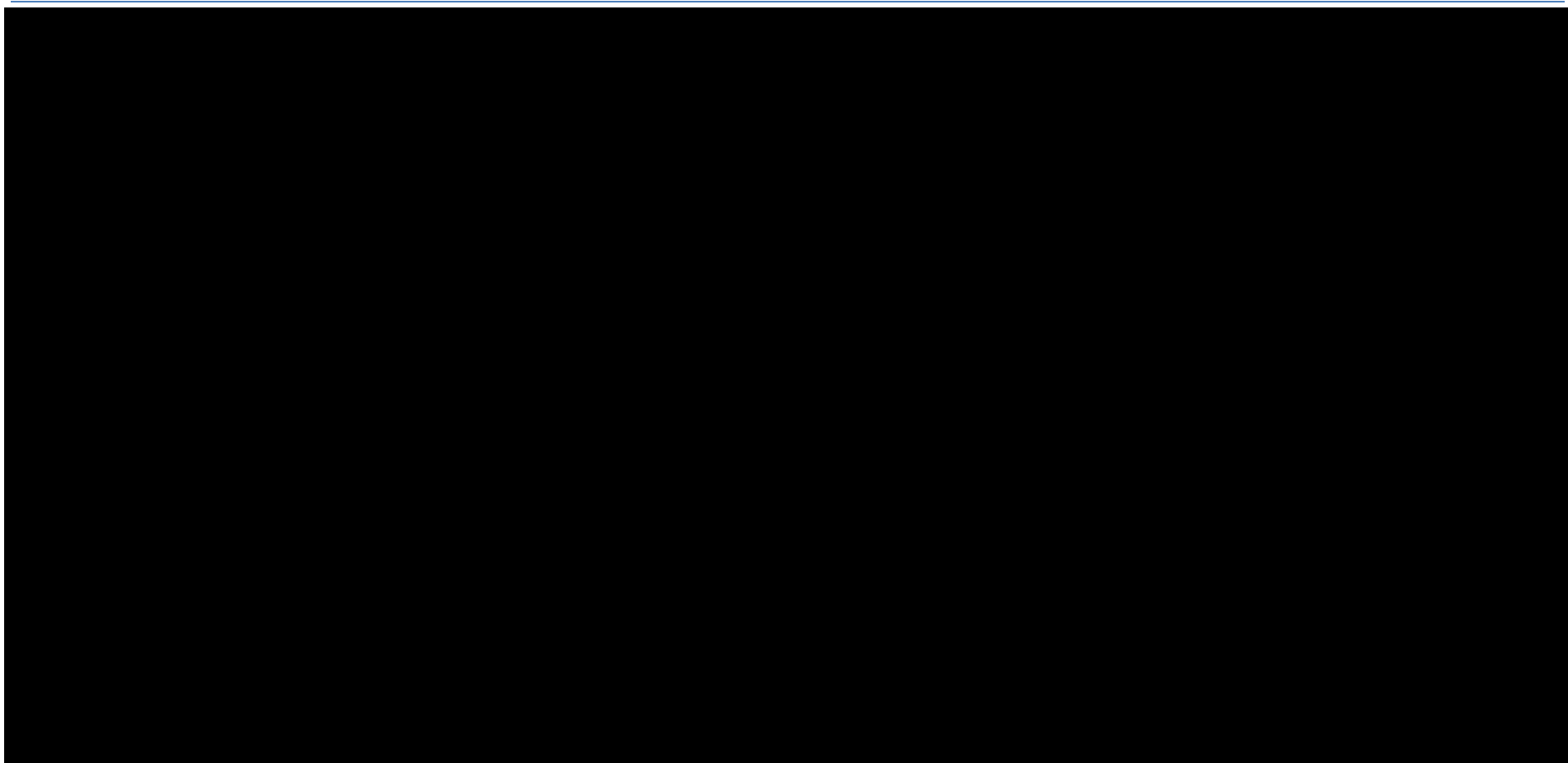
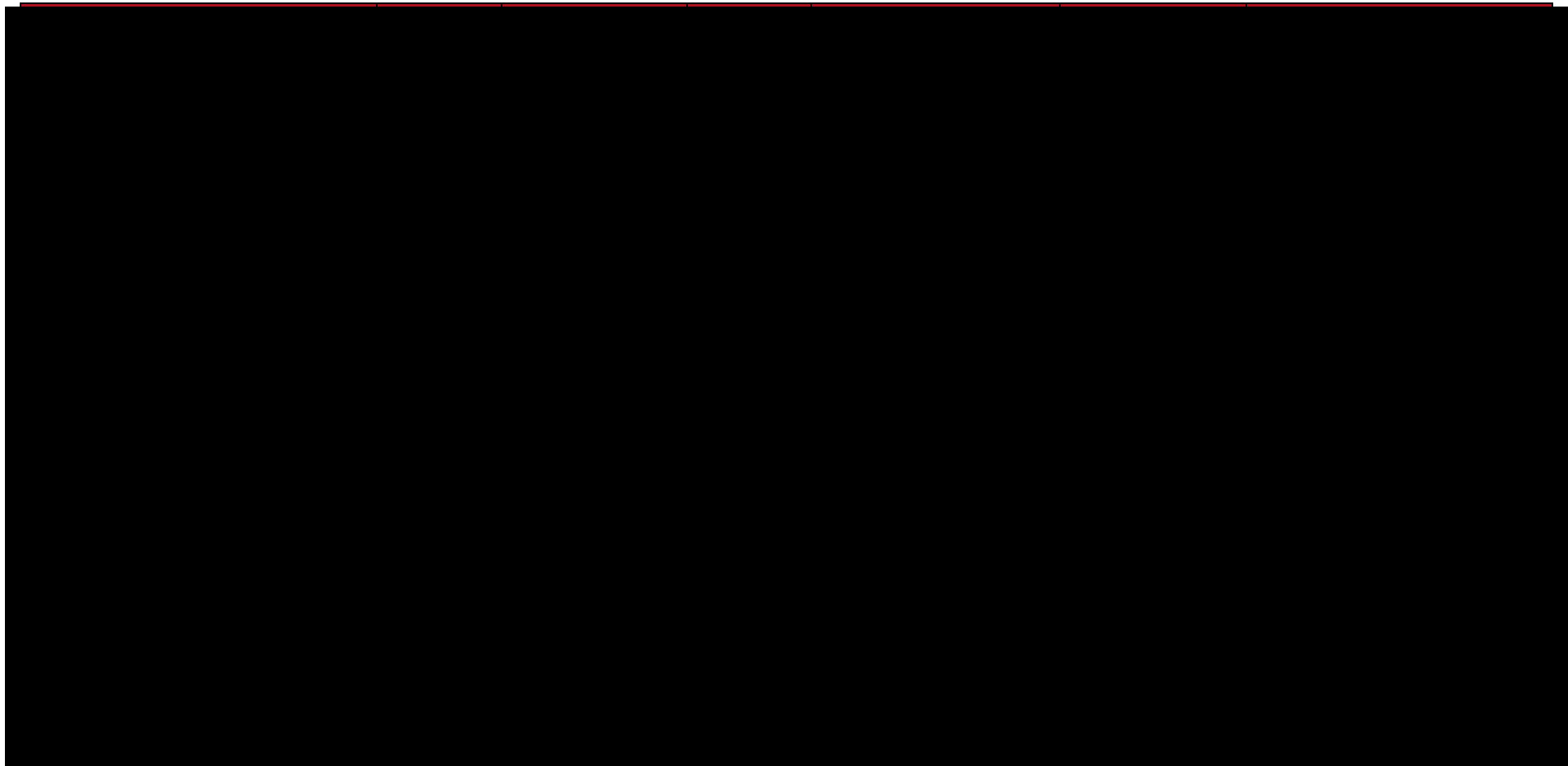
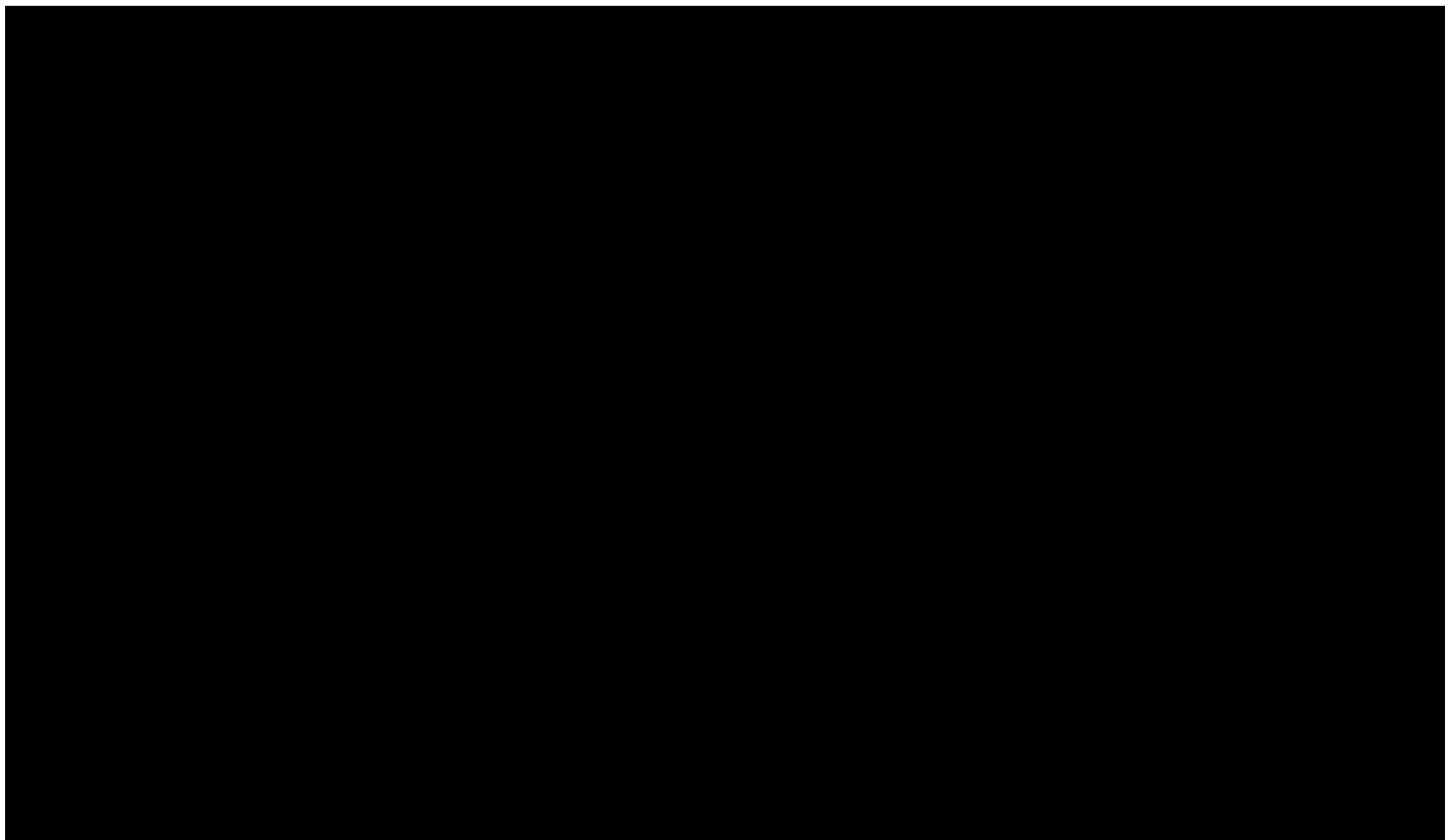
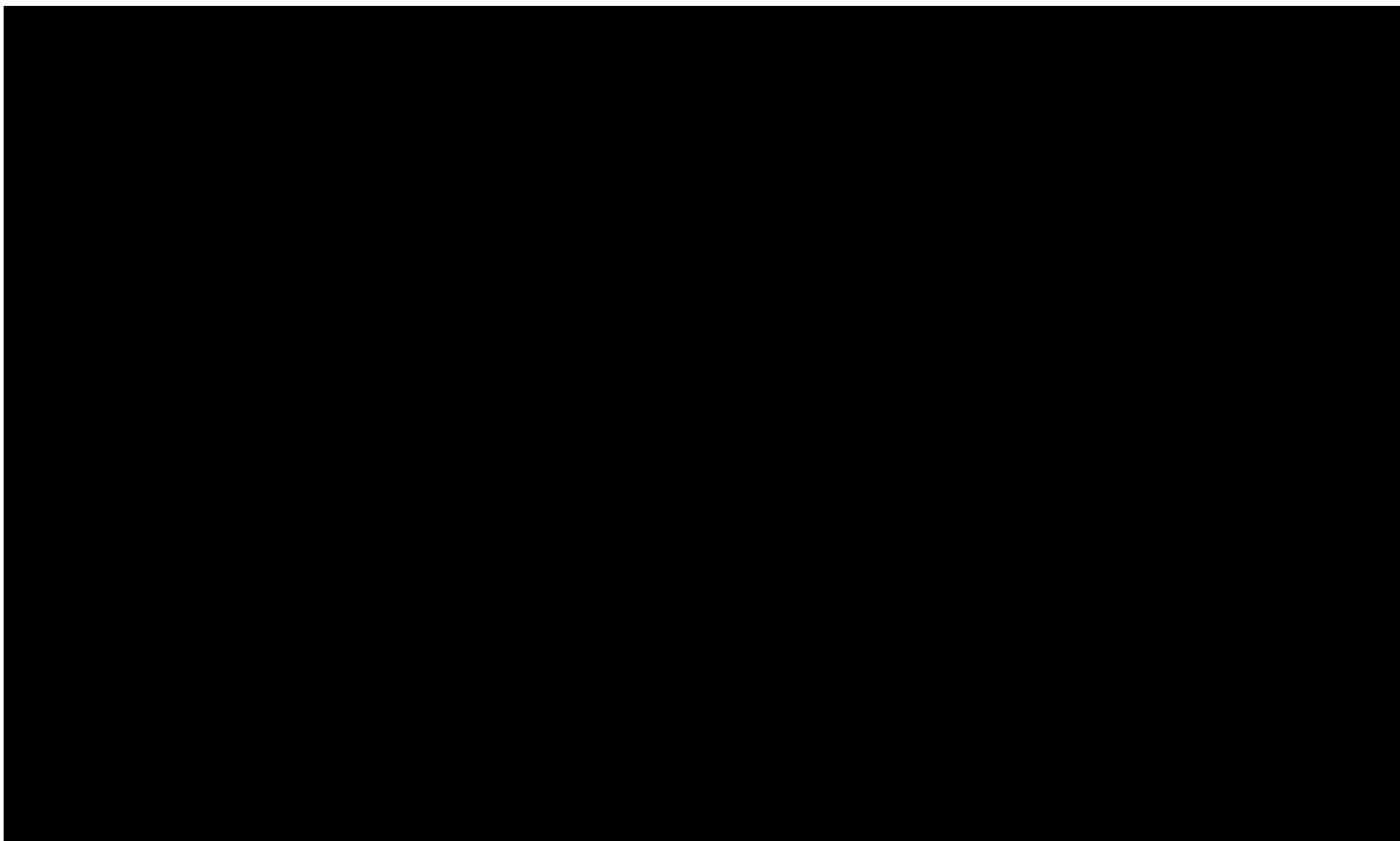


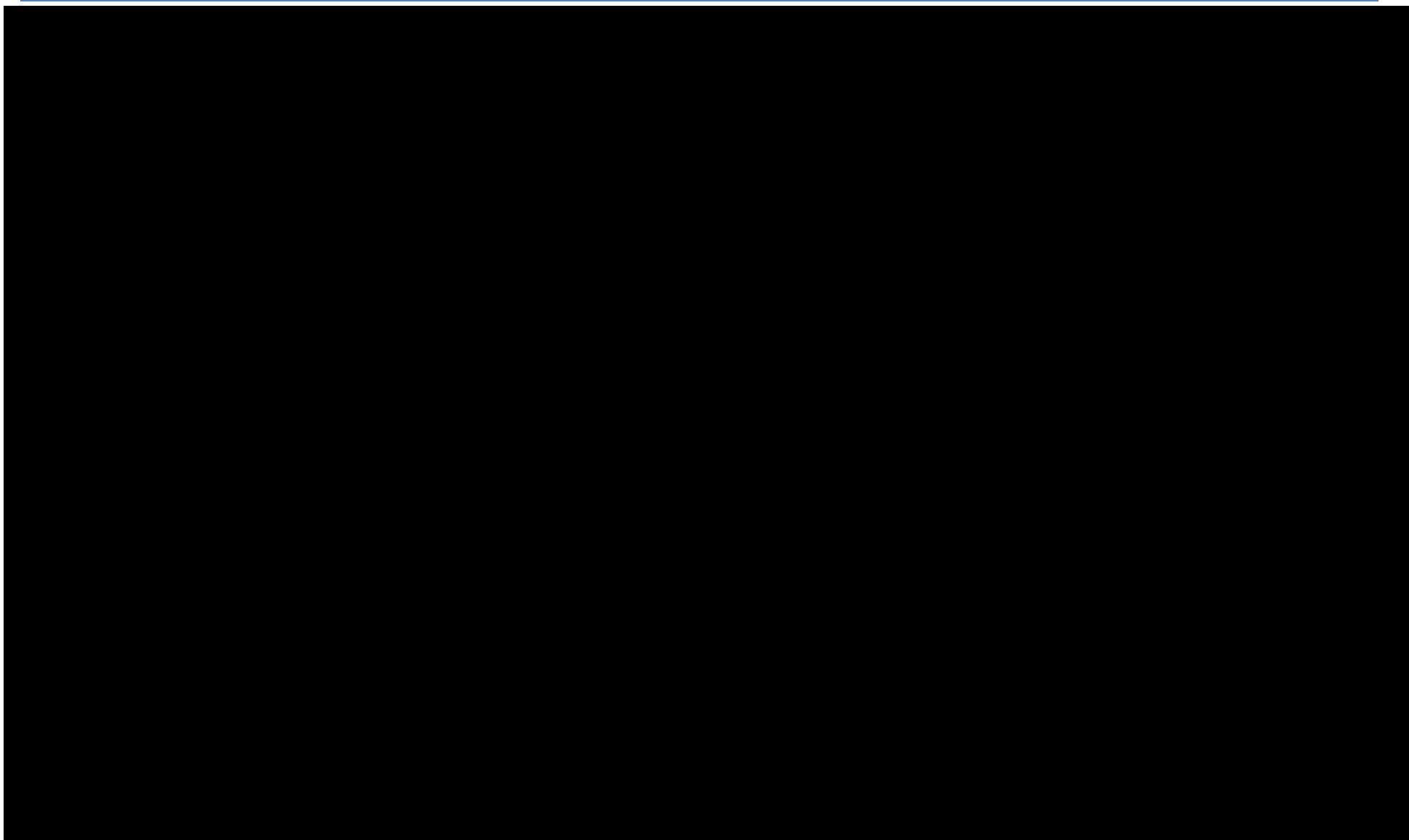
Tabela 89.

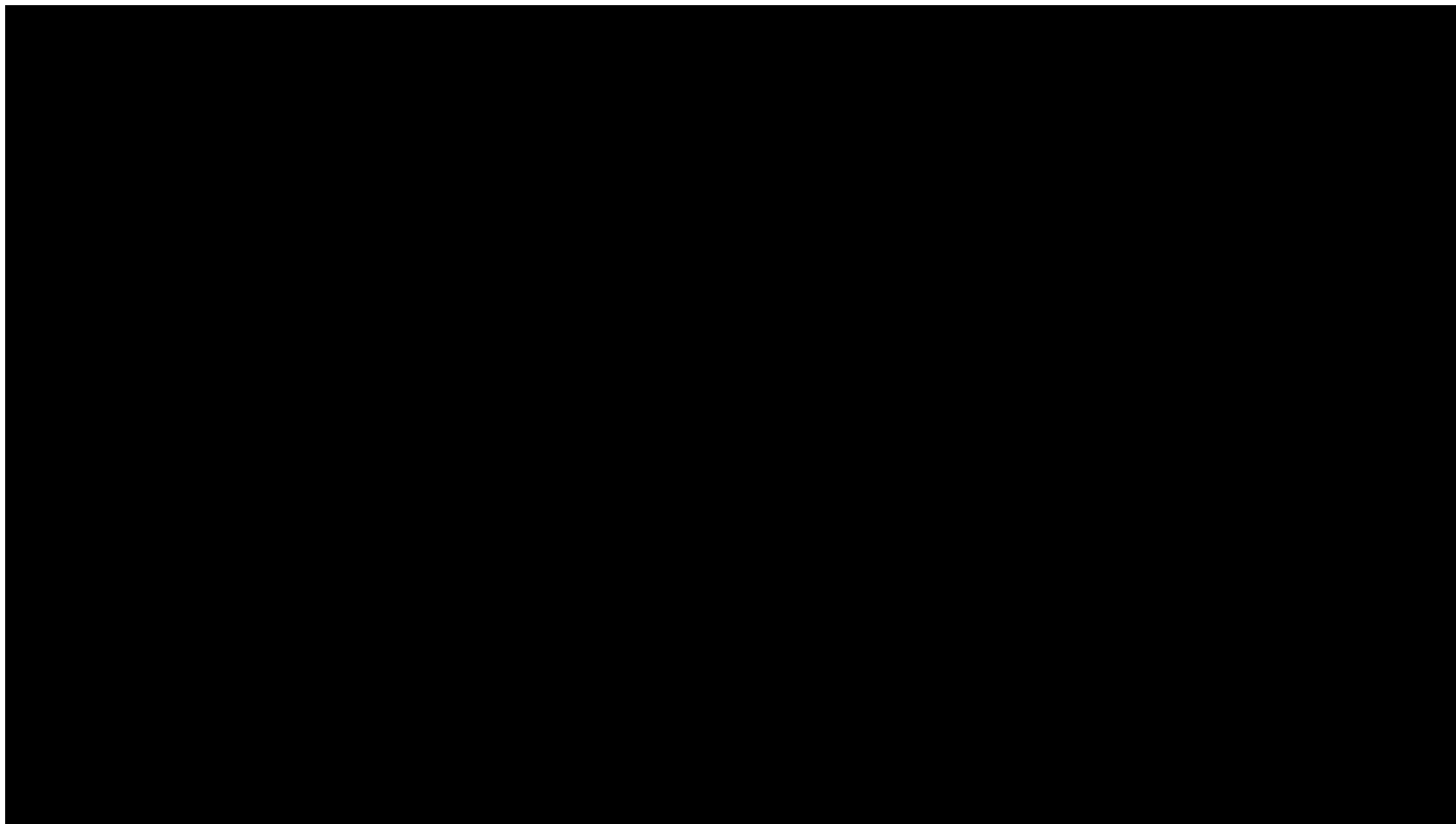
analiza wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja w perspektywie wspólnej

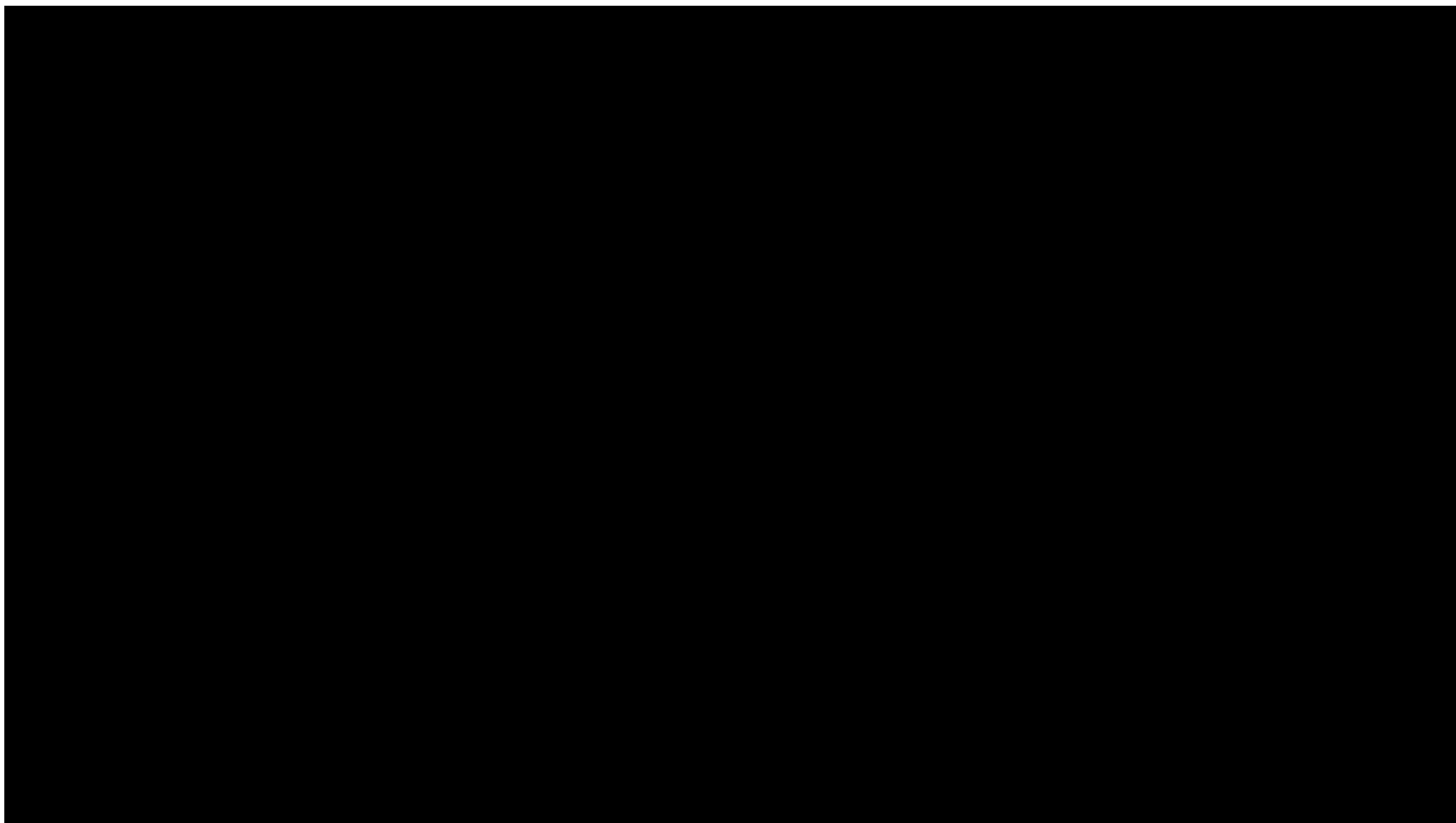


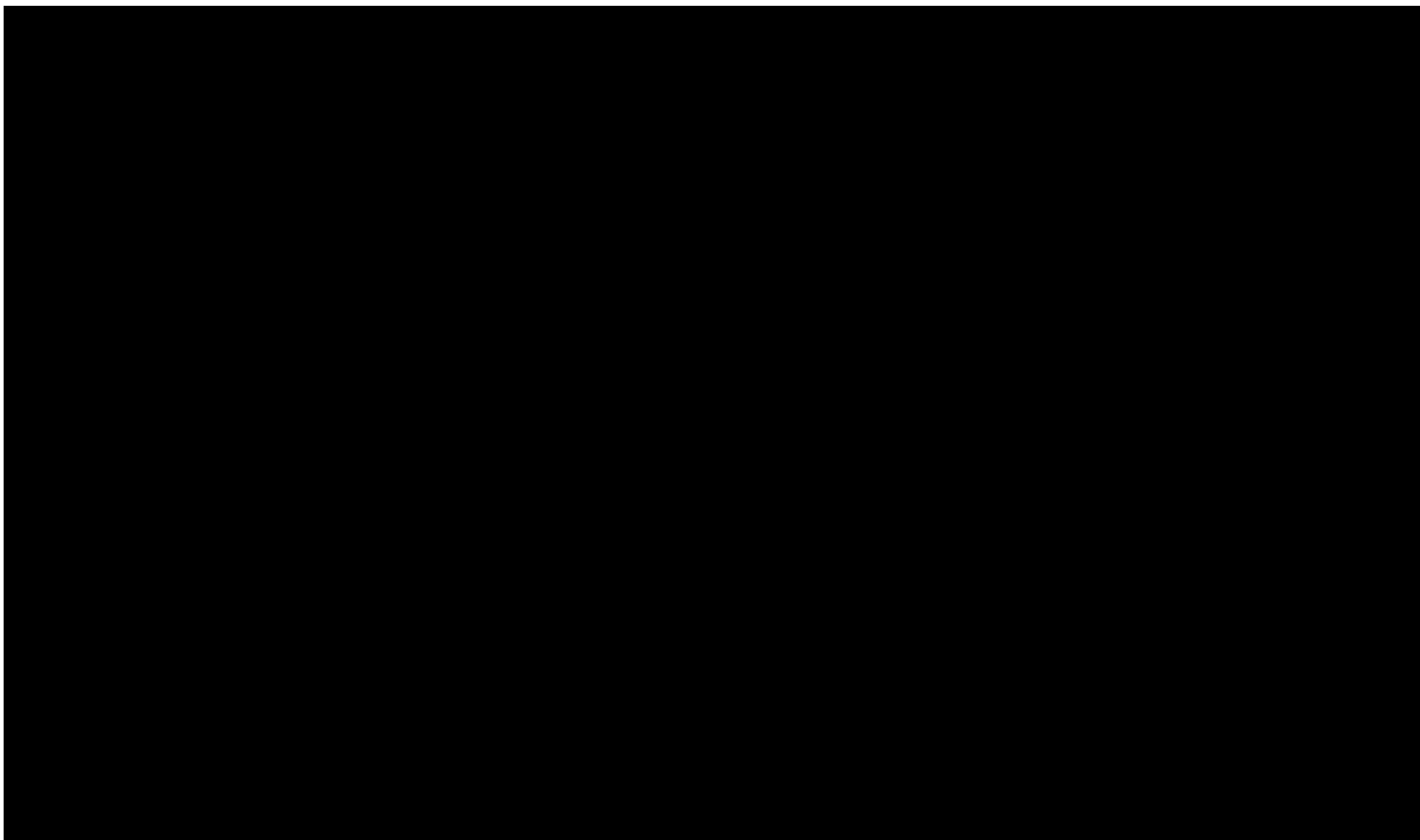


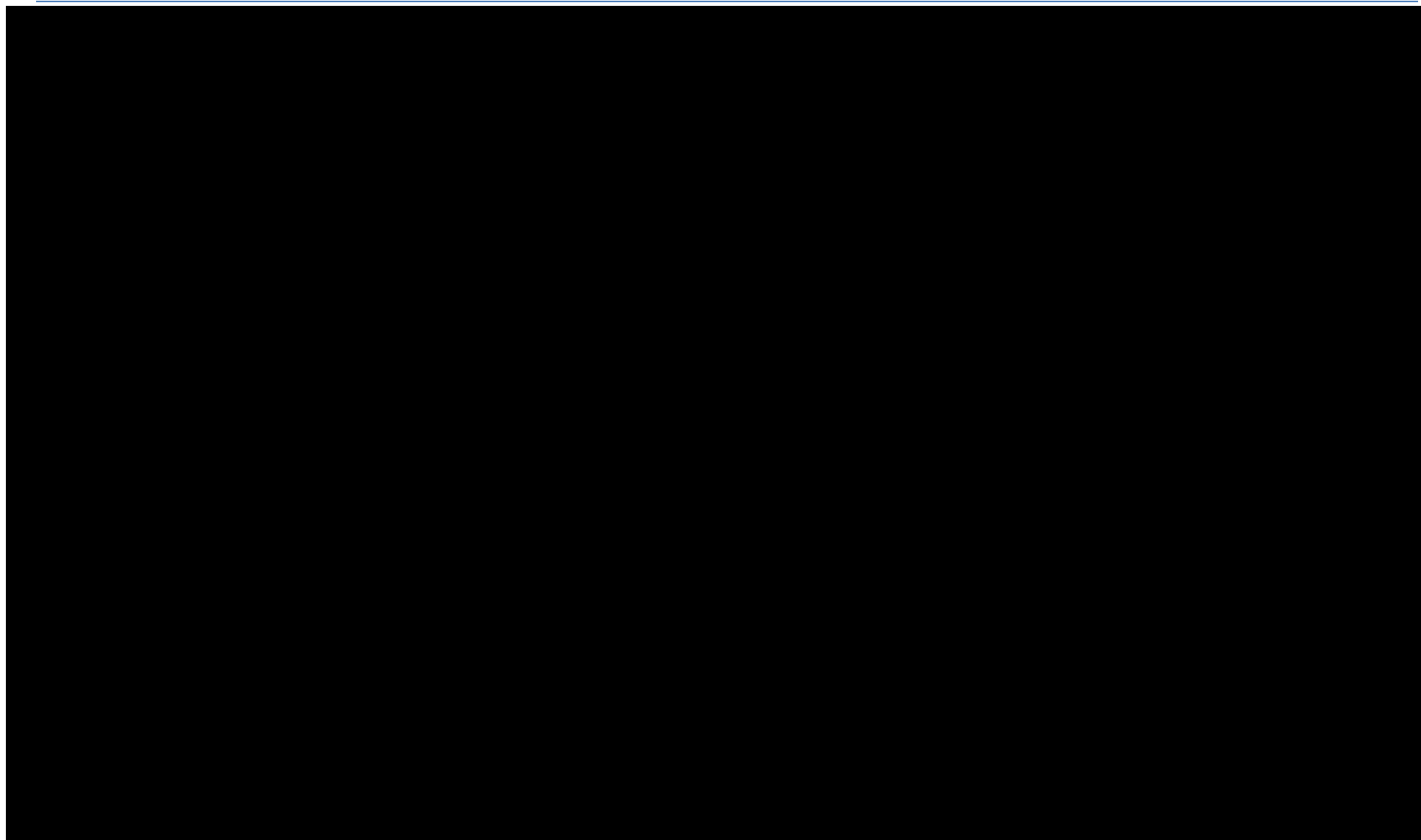


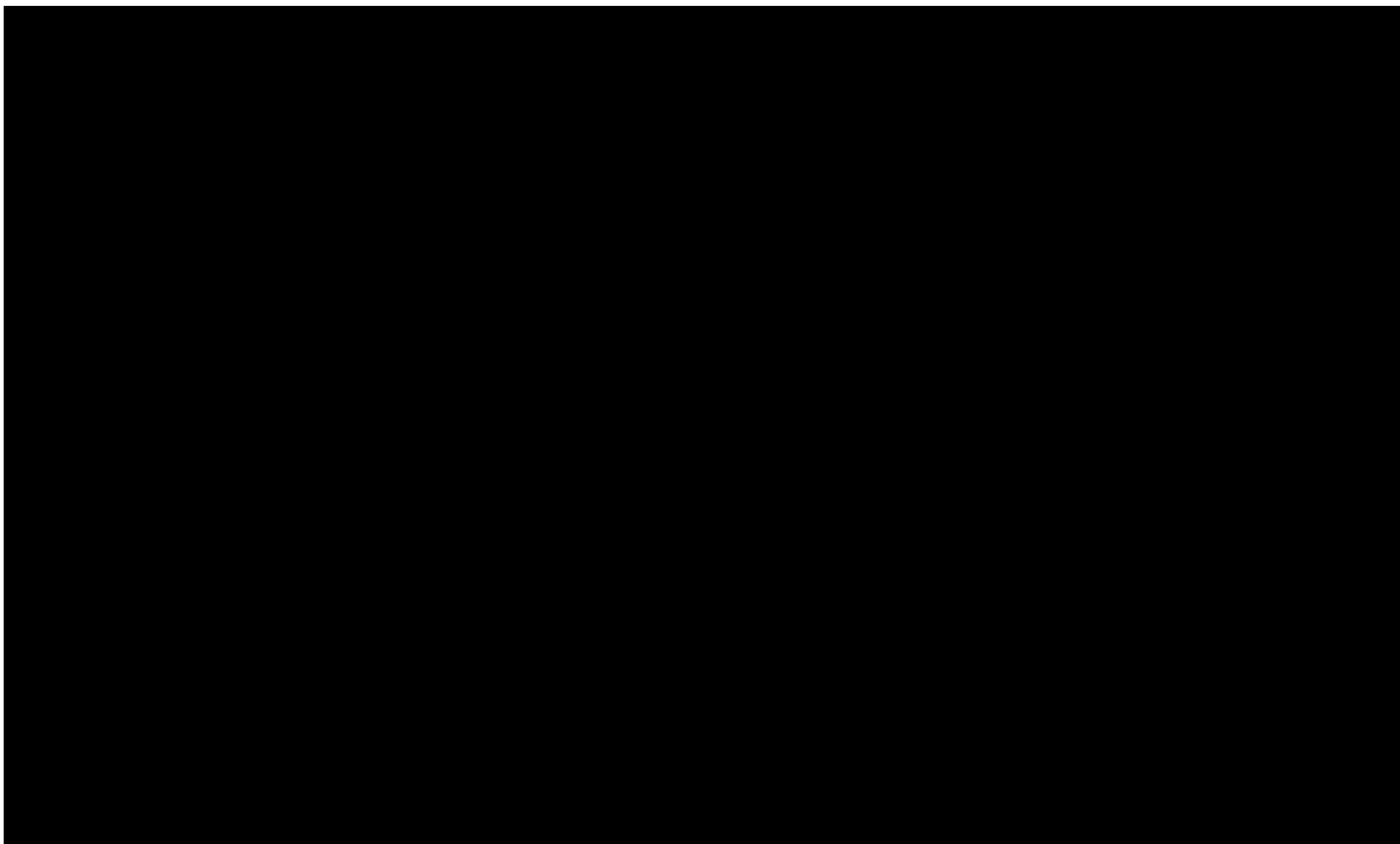


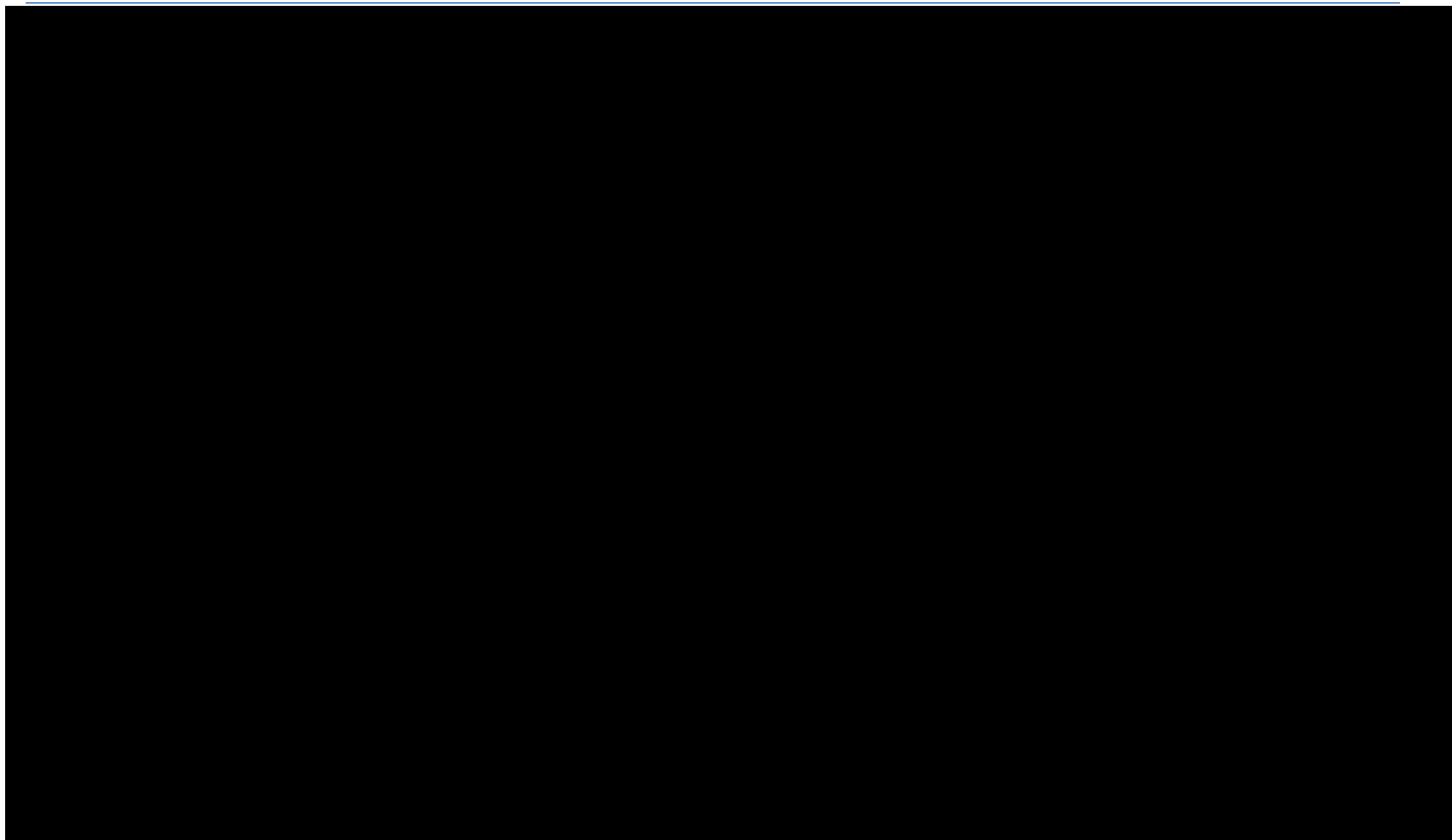


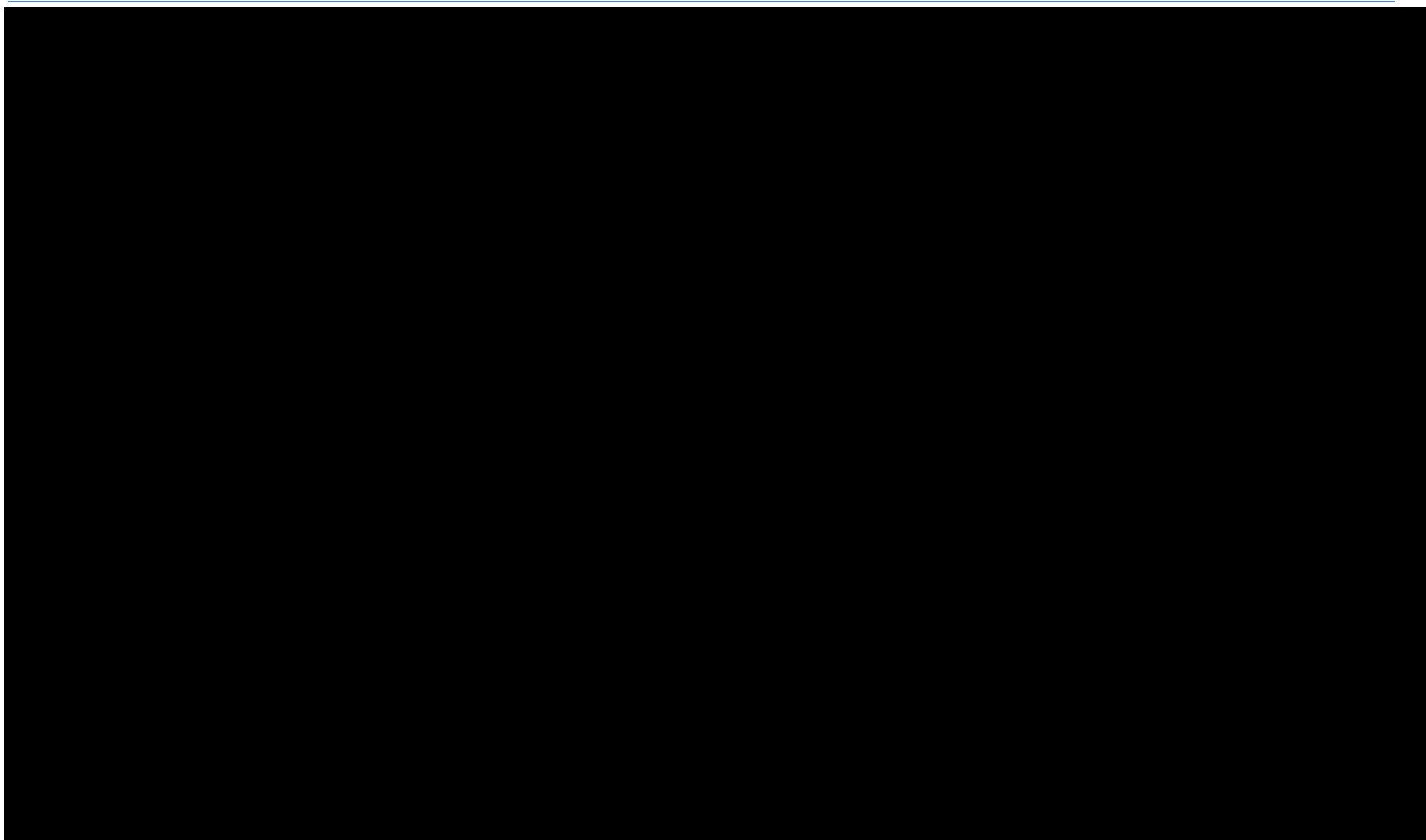


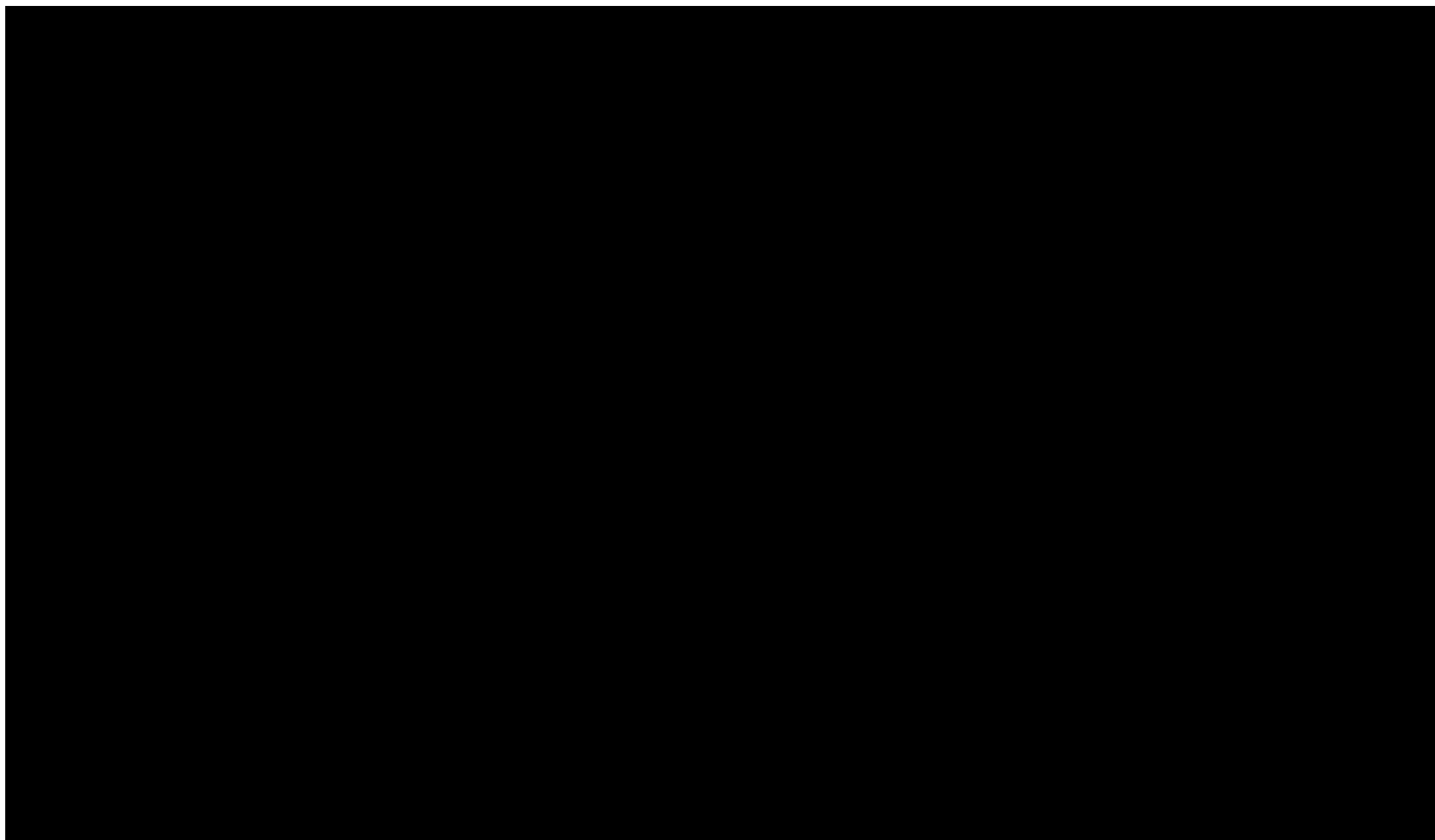


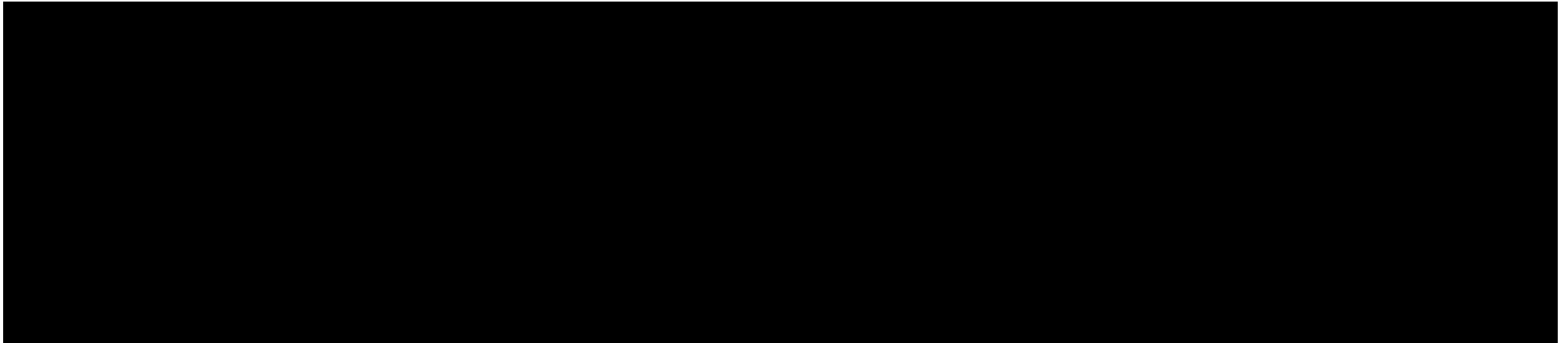


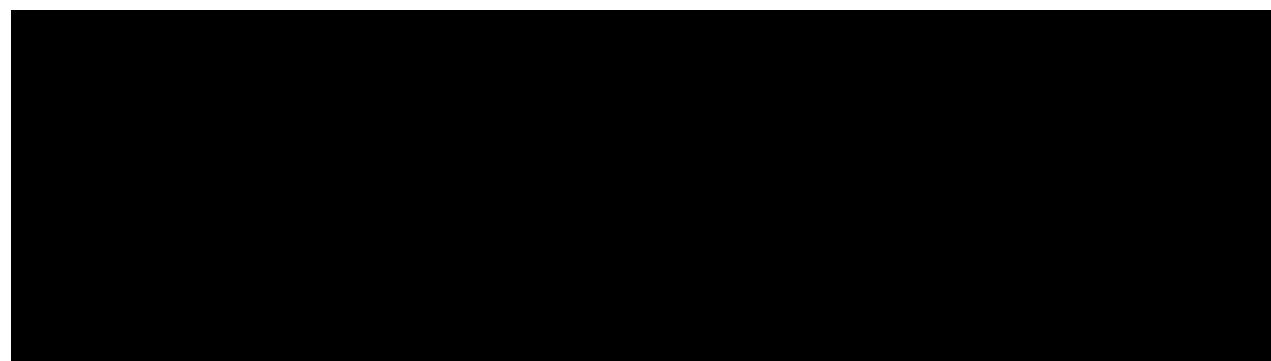
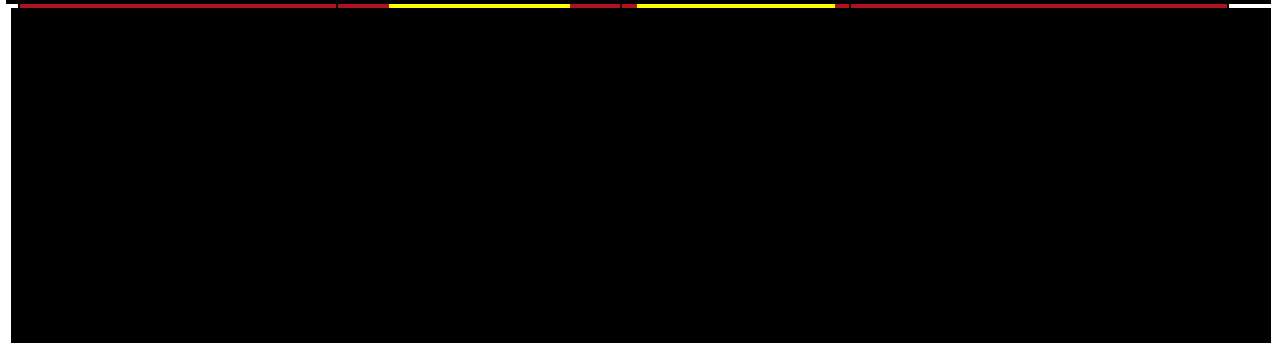
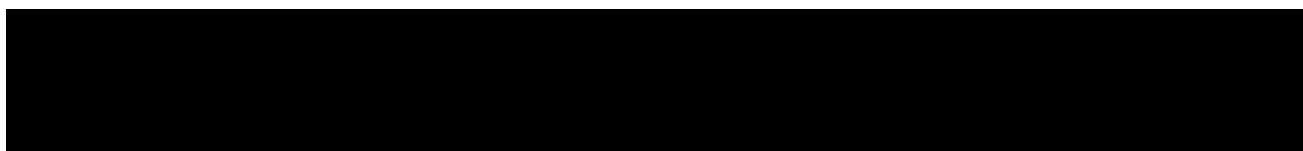
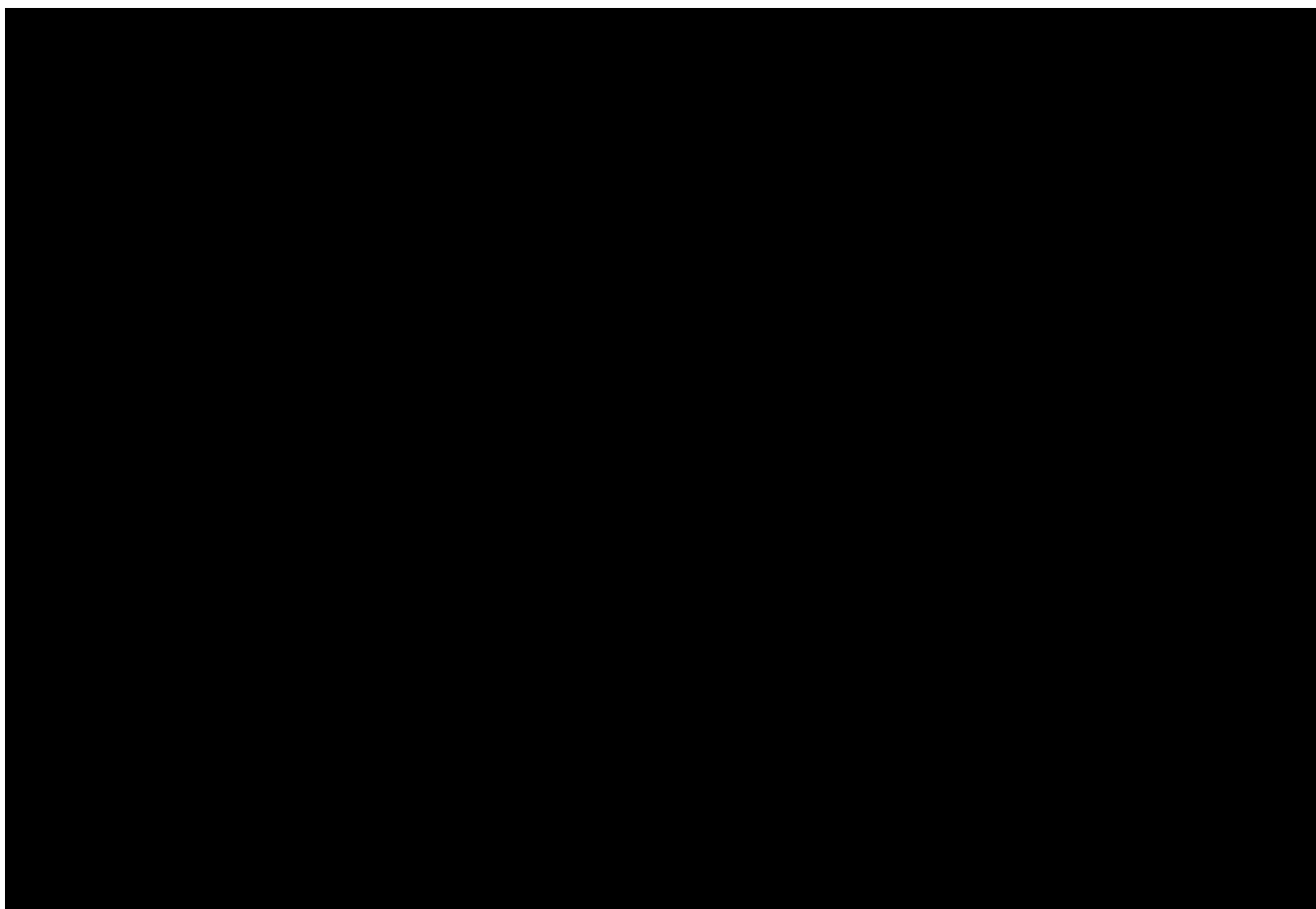












W celu określenia niepewności wyników oszacowań analizy przeprowadzono również wielokierunkową analizę wrażliwości. Uwzględniono w niej parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej.

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

Tabela 91.
Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości oraz wartości w perspektywie płatnika publicznego

Zmienna	Rozkład (parametry rozkładu)	Wartość parametru 1.	Wartość parametru 2.	Źródło danych
Wiek wejścia do modelu (lata)	Normal (μ, σ)			FIDELIO
Koszt stosowania hemodializy w pierwszym cyklu dializoterapii (PLN)	Trójkątny (min,max)	20 208,28 ¹⁰	24 744,16	Zarządzenie świadczenia

¹⁰ Wartość minimalna dotyczy kosztu przy uwzględnieniu jednostkowego kosztu hemodializy równego 323,00 PLN, na podstawie *Zarządzenia świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie*, natomiast wartość maksymalna dotyczy kosztu przy uwzględnieniu jednostkowego kosztu hemodializy równego 409,93 PLN, na podstawie *Zarządzenia leczenie szpitalne*

Zmienna	Rozkład (parametry rozkładu)	Wartość parametru 1.	Wartość parametru 2.	Źródło danych
Koszt stosowania hemodializy w kolejnym cyklu dializoterapii (PLN)	Trójkątny (min,max)	16 973,59	21 509,47	zdrowotne kontraktowane odrębnie, Zarządzenie leczenie szpitalne
Koszt leczenia w cyklu po przeszczepieniu nerki (PLN)	Trójkątny (min,max)	5 179,73	10 070,10	Zarządzenie leczenie szpitalne, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna, AE Levemir 2014, Stan terapii nerkozastępczej w Polsce - 2018, Wróbel 2008
Koszt w cyklach po zdarzeniu - niewydolność serca - rehabilitacja + opieka ambulatoryjna (PLN)	Trójkątny (min,max)	115,65	1 398,75	Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013, Poradnik po zawale 2018, Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Koszt migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków (PLN)	Trójkątny (min,max)	474,09	26 699,98	Janiszewska 2021, Zarządzenie leczenie szpitalne, Wykaz leków refundowanych
Prawdopodobieństwo zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, w cyklu, stadium CKD 1/2	Beta (α, β)			FIDELIO
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu stadium CKD 4	LogNormalY (μ, σ)			FIDELIO
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu dializoterapii (pierwszy cykl)	LogNormalY (μ, σ)			
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu dializoterapii (kolejny cykl)	LogNormalY (μ, σ)			
HR: FIN + BT vs BT - Spadek poziomu eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m ²	LogNormalY (μ, σ)			FIDELIO
HR: FIN + BT vs BT - Progresja do dializoterapii	LogNormalY (μ, σ)			
HR: FIN + BT vs BT - Zgon związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	LogNormalY (μ, σ)			
HR: FIN + BT vs BT - Pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe	LogNormalY (μ, σ)			
Wartość jakości życia w stanie CKD 1/2 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			FIDELIO, Jesky 2016
Wartość jakości życia w stanie CKD 3 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			

Zmienna	Rozkład (parametry rozkładu)	Wartość parametru 1.	Wartość parametru 2.	Źródło danych
Wartość jakości życia w stanie CKD 4 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			FIDELIO, Lee 2005
Wartość jakości życia w stanie CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			
Wartość jakości życia w stanie dializoterapia (pierwszy cykl) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			
Wartość jakości życia w stanie dializoterapia (kolejny cykl) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			
Wartość jakości życia w stanie przeszczep (cykl zdarzenia) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			
Wartość jakości życia w stanie przeszczep (po zdarzeniu) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	Trójkątny (min,max)			
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego (cykl zdarzenia)	Trójkątny (min,max)			FIDELIO, Clarke 2002
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego (cykl po zdarzeniu)	Trójkątny (min,max)			
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie udaru mózgu (cykl zdarzenia)	Trójkątny (min,max)			
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie udaru mózgu (cykl po zdarzeniu)	Trójkątny (min,max)			
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie niewydolności serca (cykl zdarzenia)	Trójkątny (min,max)			
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie niewydolności serca (cykl po zdarzeniu)	Trójkątny (min,max)			

Wiek wejścia do modelu tworzono przy użyciu rozkładu normalnego. Wykorzystano tutaj twierdzenie, że średnia wartość wielu zmiennych losowych ma rozkład normalny. Parametrami tego rozkładu są: średnia oraz odchylenie standardowe, które zostały oszacowane na podstawie badania *FIDELIO*.

Wartości przyjmowane przez parametry kosztowe modelowano przy wykorzystaniu rozkładu trójkątnego. Wykorzystano do tego wartość z analizy podstawowej oraz wartość alternatywną testowaną w analizie wrażliwości. W zależności od ich wartości, przyjęto je jako parametry min i max (minimalny i maksymalny) lub max i min tego rozkładu. Wyjątek stanowi parametr „Koszt migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków (PLN)”, w którym zamiast wartości z

analizy podstawowej oraz wartości alternatywnej wykorzystano wariant minimalny oraz maksymalny testowane w analizie wrażliwości. Założono, że rozkład trójkątny jest symetryczny, a więc wartość dla maksymalnej gęstości prawdopodobieństwa jest równie odległa od wartości min i max.

W przypadku parametrów klinicznych dotyczących śmiertelności, zwiększonego ryzyka zgonu oraz skuteczności FIN wykorzystano rozkład beta oraz rozkład log-normalny. Rozkład beta przyjmuje parametry alfa oraz beta (parametry kształtu), które są kalibrowane i obliczane w taki sposób, aby wartości minimalne oraz maksymalne, wykorzystane w jednokierunkowej analizie wrażliwości (Tabela 82.), były równe wartościom dla 95% przedziału ufności rozkładu beta. Analogicznie postąpiono w przypadku parametrów średnia oraz odchylenie standardowe dla rozkładu log-normalnego. To podejście jest zgodnie z przewodnikiem NICE [Andronis 2009] dotyczącym modelowania analizy wrażliwości.

Przy odpowiednio skalibrowanym rozkładzie beta otrzymywano jednak, w zdecydowanej większości symulacji, wartości jakości życia wskazujące na to, że jakość życia może polepszać się w przypadku progresji PChN, co stoi w sprzeczności z danymi klinicznymi. Było to najprawdopodobniej spowodowane niewielką różnicą między jakością życia w podstanach CKD (m.in. wartość █████ dla podstanu CKD 1/2 ora █████ dla podstanu CKD 5 bez LN) oraz dużą zmiennością dla skalibrowanego rozkładu beta. Zatem do modelowania jakości życia pacjentów w analizie wrażliwości wielokierunkowej wykorzystano rozkład trójkątny, analogicznie jak w przypadku parametrów kosztowych.

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

Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie ilościowej

Średnie wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości (AWW) wykazały możliwość wystąpienia lepszych efektów zdrowotnych, przy niższych kosztach, w porównaniu z analizą podstawową. Porównanie wyników analizy podstawowej i AWW dla technologii wnioskowanej i komparatora, █████ oraz w perspektywie płatnika publicznego i perspektywie wspólnej, zestawiono w poniższych tabelach.

Tabela 92.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego

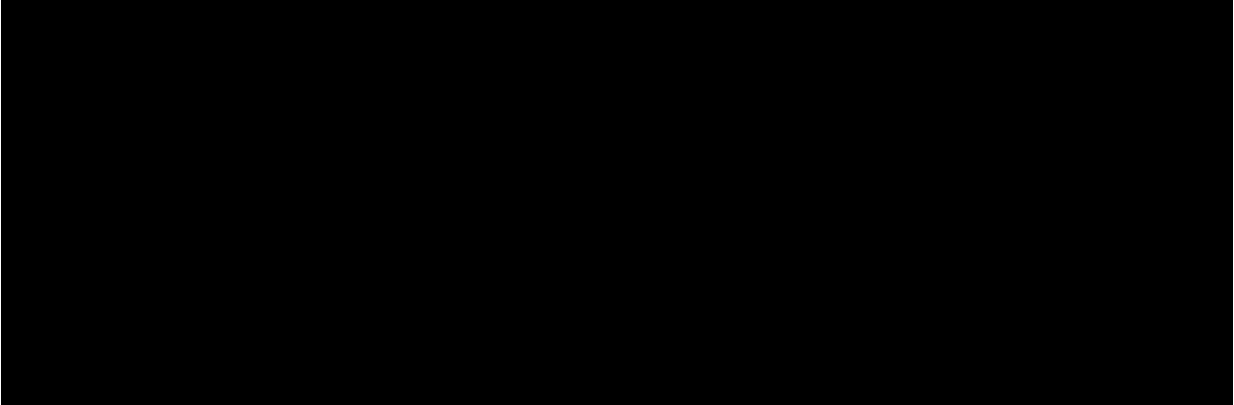


Tabela 93.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego

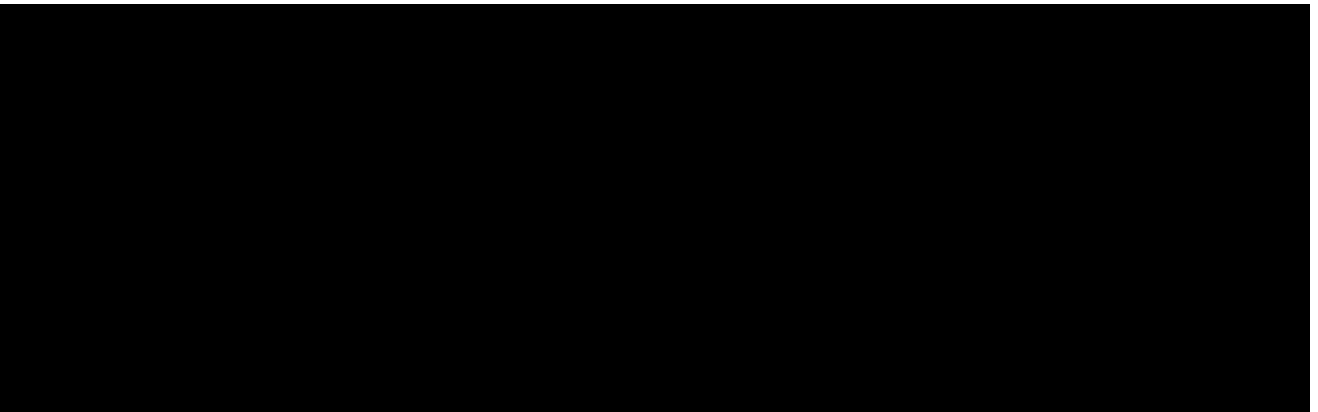


Tabela 94.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersj [REDACTED] w perspektywie wspólnej

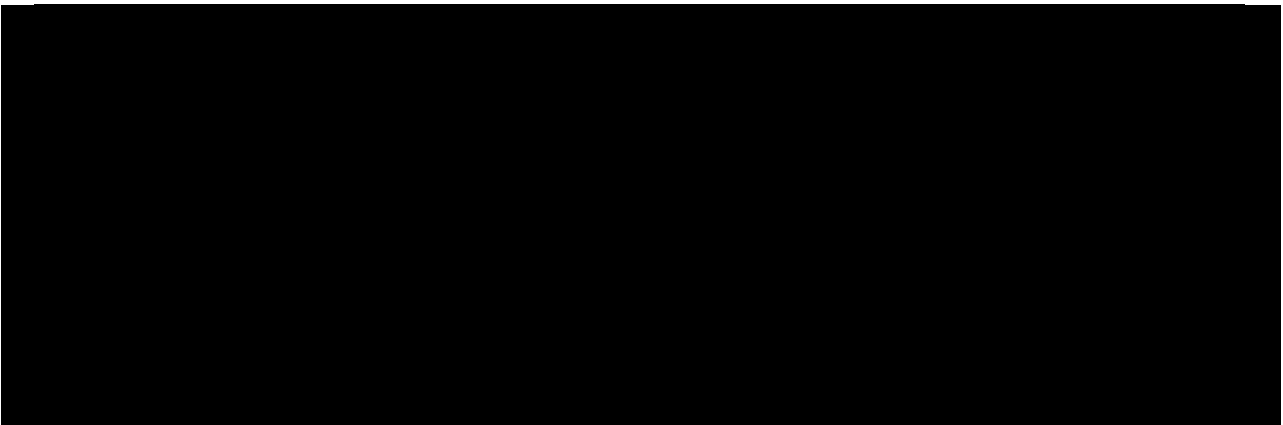
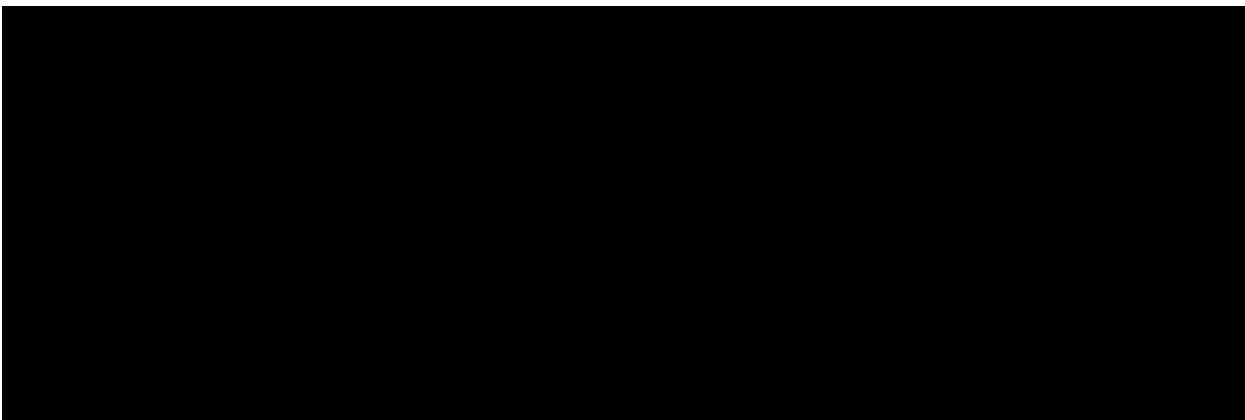


Tabela 95.

Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej



Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości w formie jakościowej (graficznej)

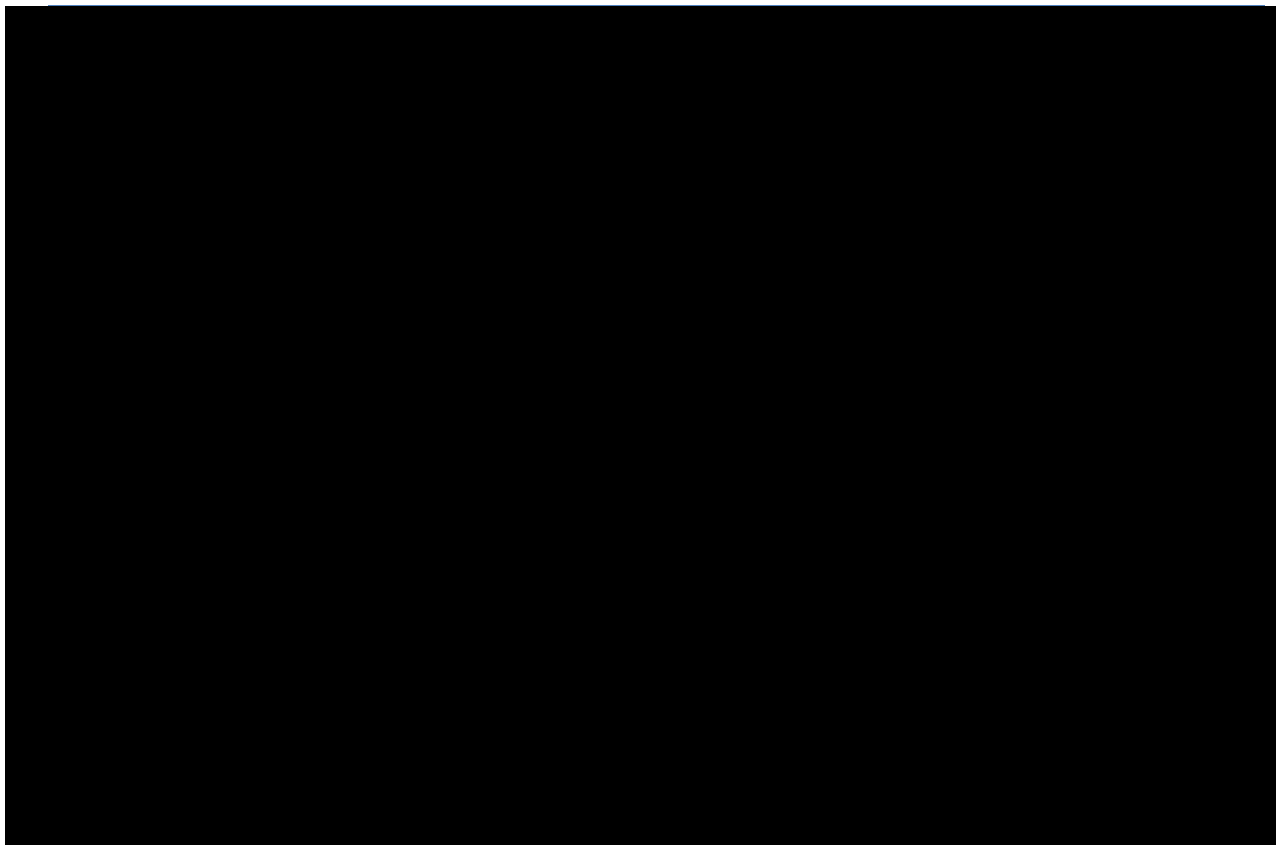
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności oraz obszar odpowiadający za 97,5% przedziału ufności, zarówno w przypadku kosztów inkrementalnych jak i inkrementalnych QALY. Na poniższych wykresach widać, że terapia FIN + BT pozwala na osiągnięcie lepszych efektów zdrowotnych, niż terapia BT.

Rysunek 3.

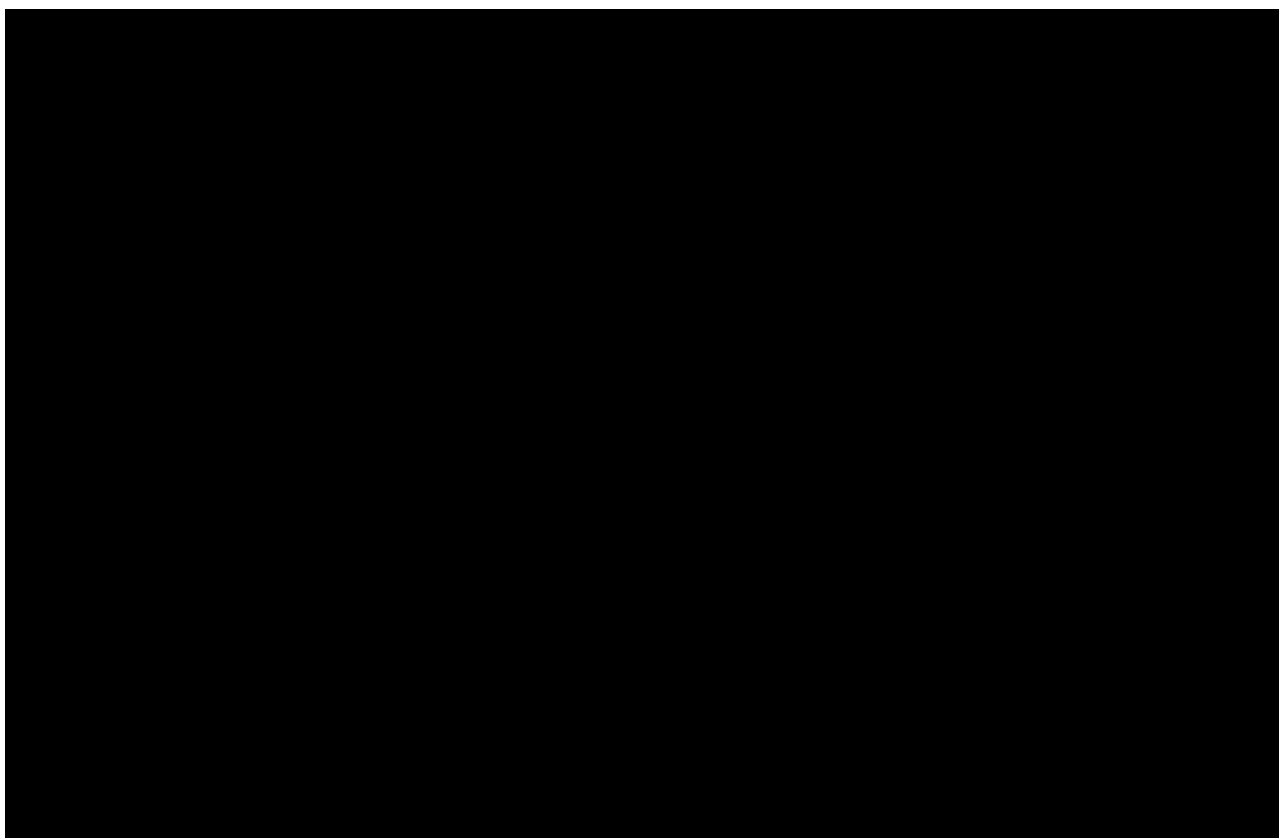
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego

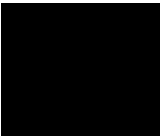


Rysunek 4.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja 
perspektywie płatnika publicznego



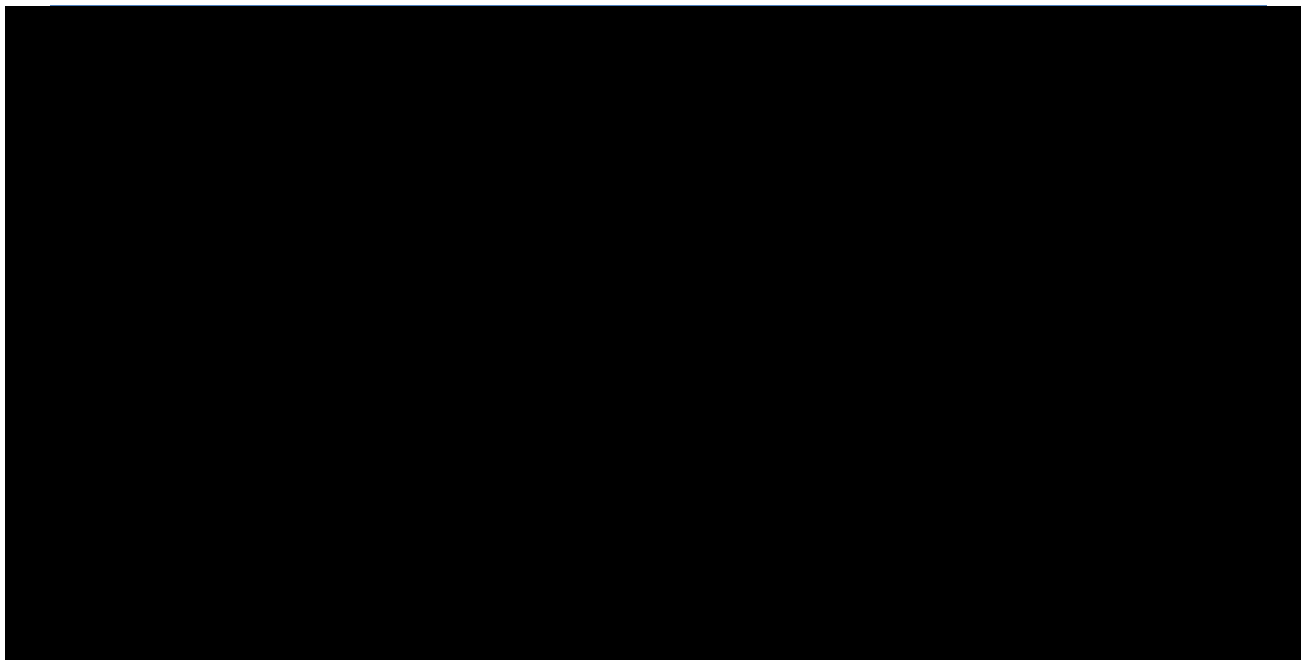
Rysunek 5.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [redacted] w
perspektywie wspólnej



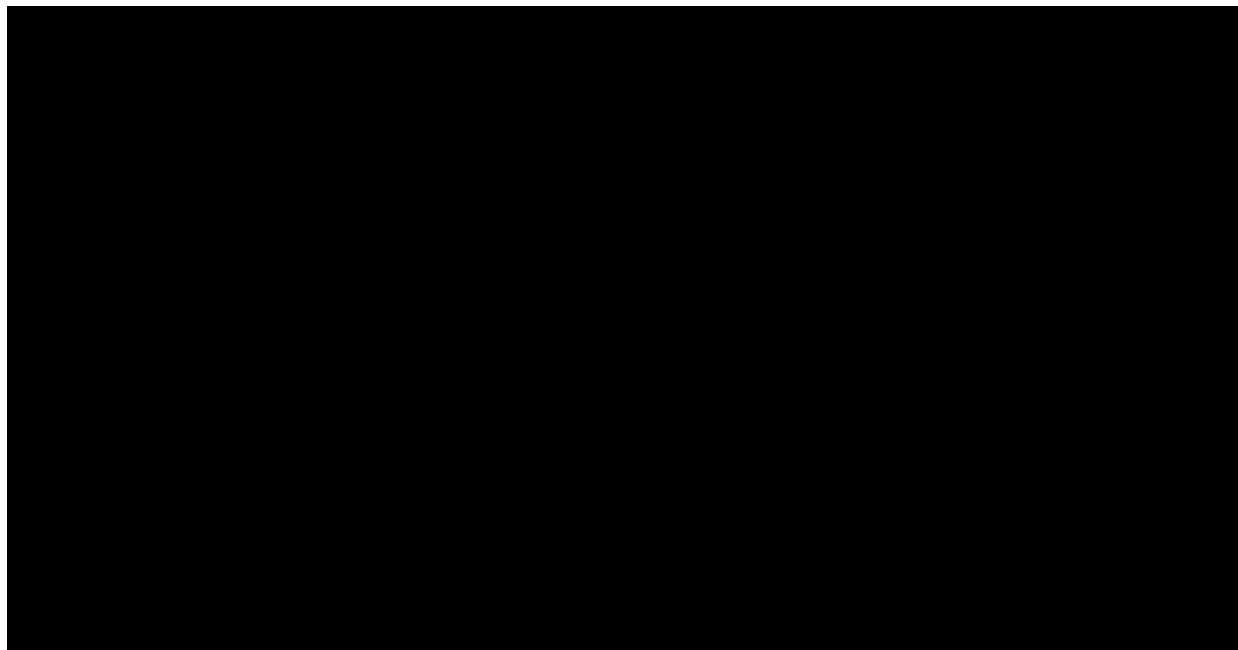
Rysunek 6.
Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja  **w**
perspektywie wspólnej



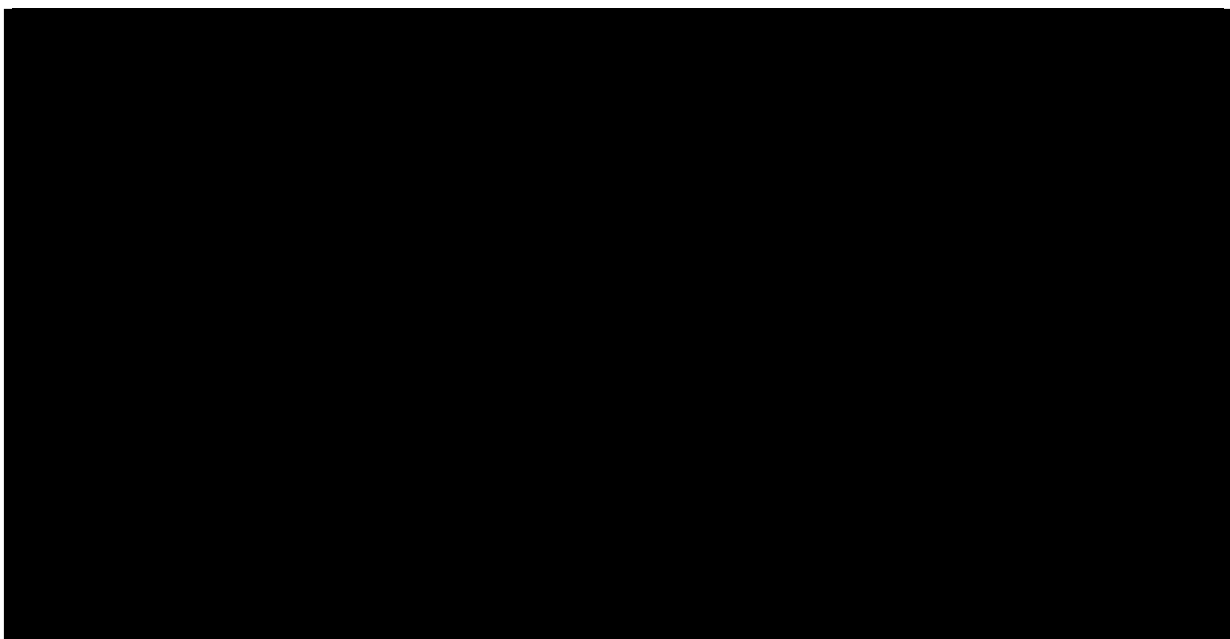
Rysunek 7.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [redacted] w perspektywie płatnika publicznego



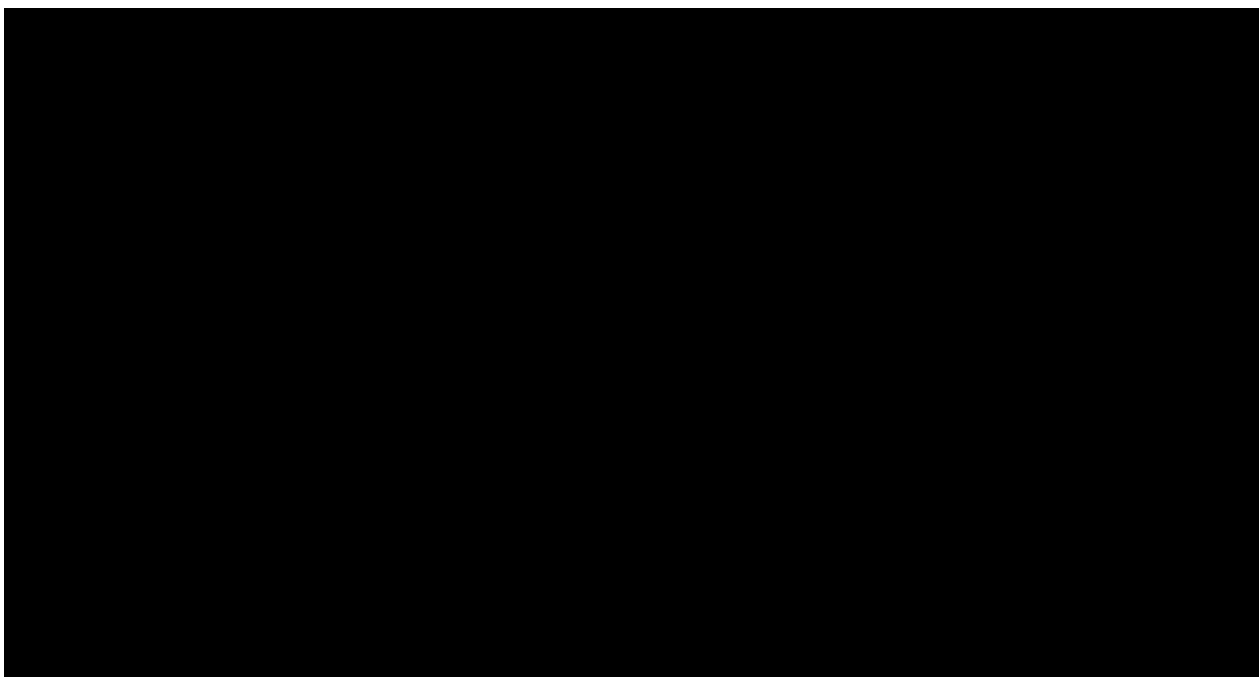
Rysunek 8.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 9.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej



Rysunek 10.
Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [redacted] w perspektywie wspólnej



Walidacja modelu

W celu ujawnienia ewentualnych błędów przeprowadzono walidację modelu. Jednym z jej elementów była analiza scenariuszy oraz analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 0.

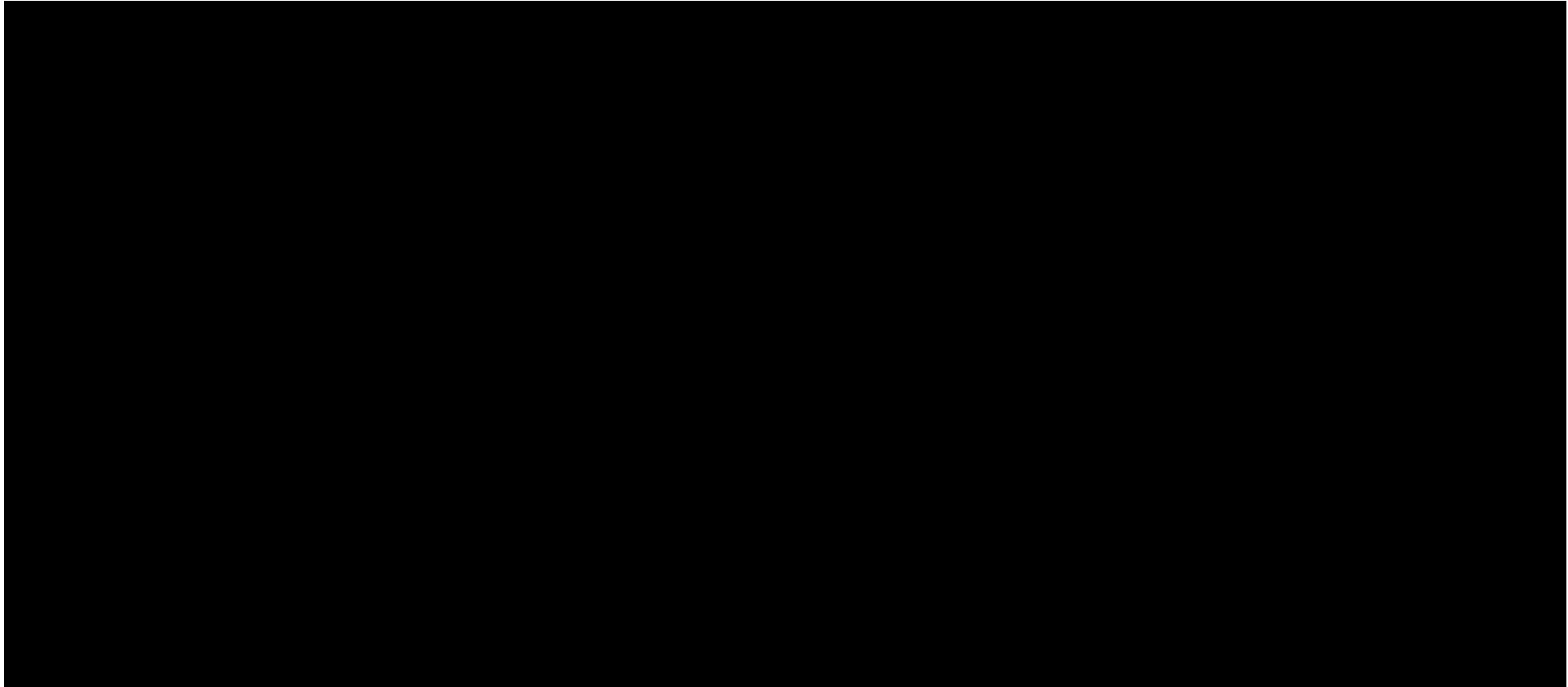
Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w niniejszej analizie dokonano walidacji modelu składającej się z 3 części: walidacji wewnętrznej, walidacji konwergencji oraz walidacji zewnętrznej.

Walidacja wewnętrzna

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

Tabela 96.

Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego, w wariancie 



W ramach walidacji wewnętrznej sprawdzono także, czy w każdym kolejnym cyklu odsetki chorych znajdujących się w rozpatrywanych w modelu stanach sumują się do wartości zgodnych z założeniami modelu. Rozważono, osobno dla chorych leczonych w ramieniu FIN + BT oraz chorych leczonych w ramieniu BT, następujące równanie¹¹:

odsetek chorych w stanie CKD 1/2, przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie CKD 3, przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie CKD 4, przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie 5 bez LN, przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie dializoterapia (pierwszy cykl), przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie dializoterapia (kolejny cykl), przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie przeszczep (zdarzenie), przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie przeszczep (po zdarzeniu), przed zdarzeniem CV + odsetek chorych w stanie CKD 1/2, po zdarzeniu CV + odsetek chorych w stanie CKD 3, po zdarzeniu CV + odsetek chorych w stanie CKD 4, po zdarzeniu CV + odsetek chorych w stanie 5 bez LN, po zdarzeniu CV + odsetek chorych w stanie dializoterapia (pierwszy cykl), po zdarzeniu CV + odsetek chorych w stanie dializoterapia (kolejny cykl), po zdarzeniu CV + odsetek chorych w stanie przeszczep (zdarzenie), po zdarzeniu CV + odsetek chorych w stanie przeszczep (po zdarzeniu), po zdarzeniu CV + odsetek zgonów = 1;

W ramach walidacji oba równania zostały spełnione.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji dokonano porównania modelu opisanego w niniejszej analizie ekonomicznej z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego wykonanego w ramach analizy dla populacji wskazanej we wniosku odnaleziono 1 analizę ekonomiczną [*Pochopień 2021*], w omawianym problemie zdrowotnym dla zastosowania wnioskowanej interwencji.

Publikacja *Pochopień 2021* dotyczy opisu modelu ekonomicznego FINE-CKD, służącego do oceny ekonomicznej finerenonu u chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 oraz

¹¹ Ze względu na obszerność przedstawione równanie jest skrócone. W modelu dodatkowo rozróżniono pacjentów w stanie „po zdarzeniu CV” na „cykl zdarzenia” oraz „cykl po zdarzeniu”. Rozróżniono również pacjentów w ramieniu FIN + BT na „stosujących finerenon” oraz „po przerwaniu leczenia finerenonem”. Szczegółowe obliczenia, dotyczące sumowania odsetków pacjentów w modelu, przedstawiono w arkuszu kalkulacyjnym dołączonym do niniejszego raportu.

skonfrontowania tego modelu z innymi modelami stosowanymi w przewlekłej chorobie nerek zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego modeli ekonomicznych, również przeprowadzonego w ramach publikacji *Pochopień 2021*. Szczegóły dotyczące tego przeglądu zaprezentowano w dyskusji (rozdział 0.).

W publikacji *Pochopień 2021* nie przeprowadzono analizy, której wynikiem byłyby opłacalność kosztowa finerenonu względem komparatora. Jednak model FINE-CKD jest analogiczny z modelowaniem przeprowadzonym w niniejszej analizie ze względu na:

- typ modelu (model Markowa),
- długość horyzontu czasowego (dożywni),
- długość cyklu (4 miesiące),
- stany w modelu (bazujące na stadium PChN zgodnie z poziomem eGFR, niebazujące na albuminurii),
- uwzględnienie pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego jako zdarzenia głównego w modelu,
- nieprzypisywanie osobnych stanów kolejnym zdarzeniom sercowo-naczyniowym,
- rozróżnienie zgonów na śmiertelność podstawową, zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgony z powodu niewydolności nerek.

Ponadto potwierdza on modelowanie skuteczności klinicznej finerenonu na bazie badania *FIDELIO*, gdyż badanie to jest podstawą również dla modelu FINE-CKD.

Nie odnaleziono w publikacji *Pochopień 2021* istotnych rozbieżności między modelem FINE-CKD, a modelowaniem przyjętym w niniejszej analizie.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.

Ograniczenia i założenia

Za główne badanie kliniczne, z którego zaczerpnięto większość parametrów klinicznych oraz jakości życia pacjentów, przyjęto badanie *FIDELIO* (subpopulacja *FIDELIO* zgodna z ChPL).

Warto zauważyć, że w badaniu tym [redacted] pacjentów stosowało insuliny w ramach terapii podstawowej, natomiast wskazanie w niniejszej analizie obejmuje wyłącznie chorych stosujących insulinoterapię. Ze względu na dostępność szczegółowych danych klinicznych dla subpopulacji z badania *FIDELIO* zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego wykorzystano je w wariacie podstawowym niniejszej analizy [Dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. To ograniczenie jest jednak uzasadnione w świetle wniosków z *Analizy klinicznej*.

W niniejszej analizie przyjęto następujące założenia dotyczące modelowania:

w modelu Markowa, na którym opiera się niniejsza analiza prawdopodobieństwa przejść między stanami i podstanami są stałe w czasie, czas trwania leczenia jest dożywotni. Krótsze wartości horyzontu czasowego testowano w analizie wrażliwości, długość cyklu w modelu wynosi 4 miesiące, zgodnie z częstością oceniania punktów końcowych w badaniu *FIDELIO*, chorzy mogą doświadczyć do jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego w cyklu. W rzeczywistości przeżycie więcej niż jednego zdarzenia sercowo-naczyniowego w ciągu czterech miesięcy jest bardzo rzadkie, występowanie innych zdarzeń zdrowotnych nie wpływa na późniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, progresji PChN ani na śmiertelność. Jest to założenie konserwatywne w przypadku zdarzeń, w których finerenon wykazuje korzyści, wszyscy pacjenci przyjmują leki, odpowiednie dla swoich ramion leczenia, zgodnie z określonym dawkowaniem (rozdział 0.). To podejście może jednak zawyżać koszty leków, modelowane jest jednak prawdopodobieństwo zaprzestania stosowania finerenonu w ramieniu FIN + BT, skuteczność kliniczna (prawdopodobieństwa przejść między stanami w modelu oraz wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych) u pacjentów, którzy przerwali leczenie w ramieniu FIN + BT, jest równa skuteczności klinicznej w ramieniu BT. Nie ma dowodów na to, że założenie stałej skuteczności klinicznej nie zostało spełnione, dlatego nie przeprowadza się modelowania zmiennych w czasie parametrów klinicznych, koszty leczenia pacjentów, którzy przerwali leczenie w ramieniu FIN + BT są równe kosztom leczenia BT w kolejnych cyklach po przerwaniu leczenia, współczynniki HR uwzględnione w celu porównania ramion FIN + BT oraz BT były stosowane niezależnie od poziomu istotności,

przyjęto takie same wartości jakości życia dla stanów i podstanów modelu oraz innych zdarzeń zdrowotnych niezależnie od ramienia leczenia. Nie odnaleziono dowodów sugerujących, że wybór leczenia ma jakikolwiek wpływ na jakość życia.

Średni koszt leczenia chorego oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych, raportów *Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013*, *Gellert 2018*, *Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018*, publikacji *Drabczyk 2022*, *Janiszewska 2021*, *Gierlotka 2018*, *Myśliwiec 2011*, *Czyżewski 2014*, *Hornik 2014*, *Klimczak 2017*, *Wróbel 2008*, opracowań *Hemodializa 2015*, *Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego 2016* oraz *AE Xarelto 2019*, *AE Levemir 2014*, *AWA Forxiga 2021* i *AWA Ketosteril 2015*.

Cenę jednostkową wnioskowanej technologii uzyskano od Wnioskodawcy [dane dostarczone przez Wnioskodawcę]. Koszt pozostałych leków stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oszacowano na podstawie *Wykazu leków refundowanych*. Koszt świadczeń zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych w ramach umów w rodzaju leczenie szpitalne, ambulatoryjna opieka specjalistyczna i świadczenia kontraktowane odrębnie przyjęto w oparciu o Zarządzenia Prezesa NFZ [*Zarządzenie leczenie szpitalne*, *Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna*, *Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie*].

W analizie uwzględniono ponadto, że technologia wnioskowana finansowana będzie w ramach odrębnej grupy limitowej, zgodnie z uzasadnieniem wskazanym w rozdziale 0. Podstawę limitu w tej grupie limitowej stanowić będzie prezentacja Kerendia® 20 mg, 14 tabl. (w związku z tym, że udział opakowania z zalecaną dawką 20 mg będzie wyższy niż opakowania 10 mg). Podejście takie jest zgodne z zapisami *Ustawy o refundacji*.

Przyjęto następujące założenia dotyczące szacowania kosztów:

do szacowania kosztów grup lekowych stosowanych w ramach terapii podstawowej (tj. inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE), blokery receptora angiotensyny II (ARB), leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne, antagoniści wapnia, statyny, leki

przeciwpłytkowe, insuliny, metformina, pochodne sulfonilomocznika oraz akarboza) wykorzystano koszty podstaw limitu oraz średnie dawkowanie substancji wyznaczających podstawy limitu w danej grupie leków, odsetek pacjentów w ramieniu BT, stosujących wybrane grupy leków, poza insulinami, oszacowano na podstawie badania *FIDELIO*. Koszty insulin będą naliczane wszystkim modelowanym chorym stosującym terapię podstawową, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla leku Kerendia®, nie uwzględniono kosztów dotyczących przypisania i podania leków ze względu na to, że zarówno finerenon, jak i podstawy limitu grup limitowych dotyczących leków stosowanych w niniejszej analizie, są przyjmowane doustnie lub podskórnice,

Przyjęto parametry klinicznych (wiek, masa ciała) dla chorych na podstawie badania *FIDELIO*, co związane jest z faktem, że nie istnieją szczegółowe dane dla chorych w Polsce.

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

Podsumowanie i wnioski końcowe

W niniejszym raporcie wykonano ocenę opłacalność stosowania FIN + BT względem BT w leczeniu dorosłych chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią wynoszącą co najmniej 3 mg/mmol) powiązaną z cukrzycą typu 2, którzy stosują insulinę. Wykorzystano technikę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności.

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

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

W przeprowadzonej analizie wykazano, że [REDAKTOWANE] w perspektywie płatnika publicznego koszt dodatkowego roku życia skorygowanego jakością uzyskany przy zastosowaniu FIN + BT zamiast BT jest niższy od obowiązującego obecnie progu opłacalności. Zastosowanie FIN + BT zamiast BT jest opcją terapeutyczną przynoszącą wyższe korzyści zdrowotne w zakresie wydłużenia przeżycia i przeżycia skorygowanego o jakość. Wykazano ponadto, że całkowity koszt terapii FIN + BT jest wyższy niż koszt terapii komparatorem, co wynika z tego, iż terapia FIN jest terapią dodaną do terapii podstawowej, jak również z dłuższego czasu przeżycia całkowitego w przypadku chorych stosujących FIN + BT.

Finansowanie FIN u chorych we wnioskowanej populacji przyczyni się do wprowadzenia nowego standardu postępowania terapeutycznego w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Ponadto, finansowanie leku wpłynie na zmniejszenie ryzyka progresji PChN, zmniejszenie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, wydłużenie przeżycia oraz przyczyni się do poprawy zależnej od zdrowia jakości życia chorych.

Dyskusja

W niniejszym opracowaniu (zgodnie z zaleceniami AOTMiT) podjęto próbę odnalezienia innych analiz ekonomicznych, w których dokonano oceny opłacalności stosowania technologii wnioskowanej w omawianym wskazaniu. W tym celu wykonano przegląd systematyczny, przedstawiony w rozdziale 0. W przeglądzie odnaleziono jedną publikację: *Pochopień 2021*.

W publikacji *Pochopień 2021* opisano opracowany model FINE-CKD, który dotyczy oceny opłacalności finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek powiązanej z cukrzycą typu 2. Model ten odzwierciedla wyniki badania *FIDELIO*, zatem przyjęto w nim następujące stany zdrowia:

- ⊗ CKD 1/2,
- ⊗ CKD 3,
- ⊗ CKD 4,
- ⊗ CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego,
- ⊗ Dializoterapia,
- ⊗ Przeszczep,
- ⊗ Zgon.

Wszystkie stany, z wyjątkiem stanu „Zgon”, występują w wariancie przed i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Do zdarzeń sercowo-naczyniowych zaliczono udar mózgu, zawał mięśnia sercowego oraz hospitalizację z powodu niewydolności serca. Prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia opierają się głównie na danych z badania *FIDELIO*. Wykorzystano również dane literaturowe do oszacowania odległego wpływu wieku na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelność.

Model FINE-CKD został skonfrontowany z istniejącymi strukturami modelowania w przewlekłej chorobie nerek zidentyfikowanymi w ramach przeglądu systematycznego modeli ekonomicznych. Publikacje i modele, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, opisano w załączniku do *Pochopień 2021* pod kątem następujących czynników:

- badana populacja (np. poziom eGFR, albuminuria, ACE/ARB),
- podsumowanie modelu (typ, horyzont czasowy, długość cyklu, perspektywa),
- stany zdrowia / zdarzenia niepożądane,
- ramiona leczenia,
- źródła prawdopodobieństw przejść,
- jednostki, w których wyrażono efekty zdrowotne,
- rodzaje i źródła użyteczności,
- stopa dyskontowa dla kosztów i użyteczności.

Na tej podstawie w publikacji podsumowano 61 odnalezionych modeli ekonomicznych dotyczących przewlekłej choroby nerek, wśród których 34 dotyczy analizy efektywności-kosztów leczenia pacjentów z PChN, 19 dotyczy analizy efektywności-kosztów leczenia pacjentów z PChN oraz inną chorobą współistniejącą¹², 8 dotyczy efektywności-kosztów diagnozowania PChN. Poniżej przedstawiono powszechność najważniejszych parametrów w odnalezionych modelach. Pogrubioną czcionką zaznaczono parametry dotyczące modelu FINE-CKD.

¹² Przewlekła choroba nerek z cukrzycą typu 2 stanowiła badaną populację w jednej analizie, w której porównywano AST-120 ze standardem leczenia. W innych analizach cukrzyca stanowiła co najwyżej stan zdrowia lub zdarzenie w modelu

Tabela 97.
Parametry analiz ekonomicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym
Pochopień 2021

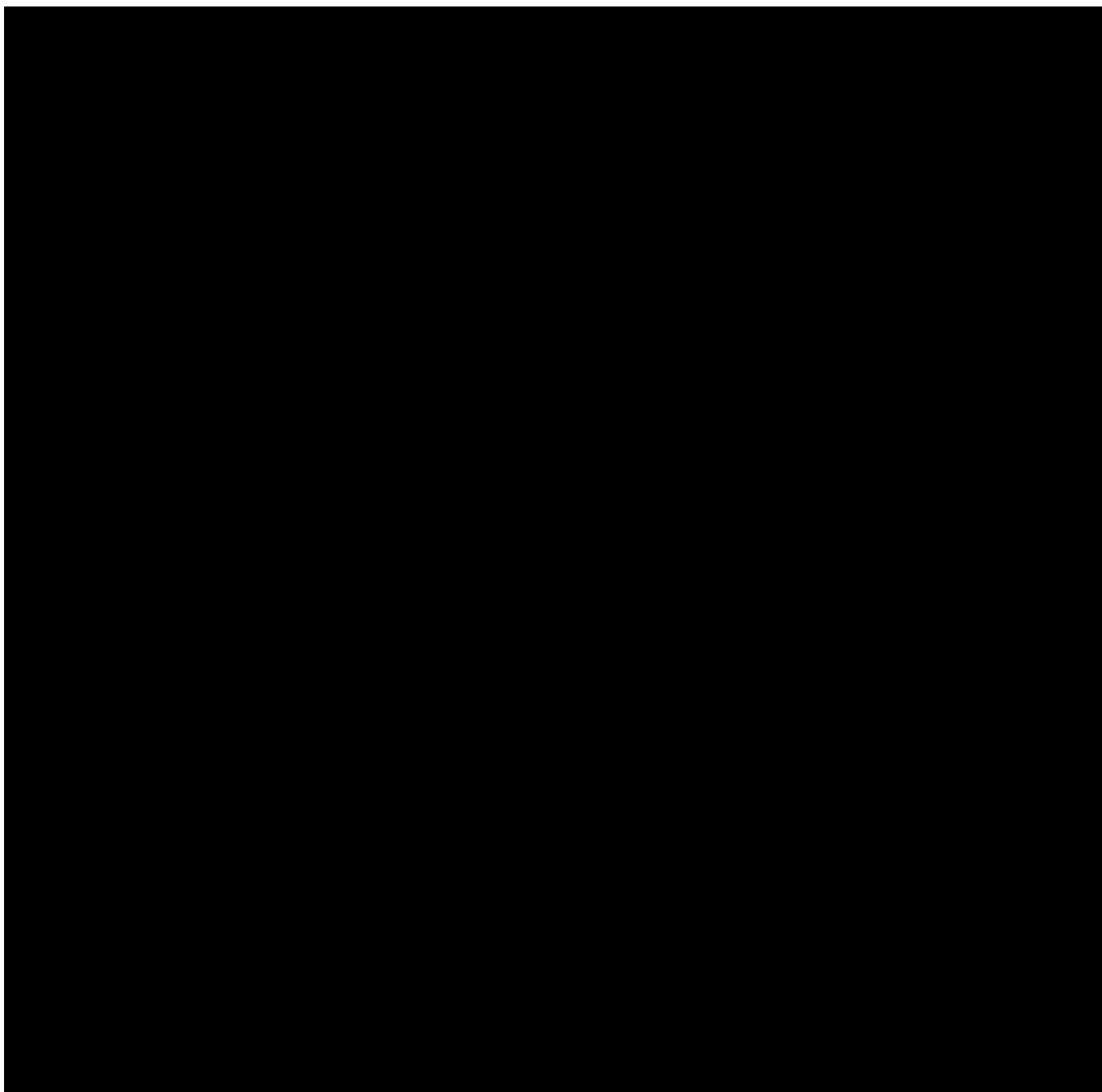
Parametr	Wartości (liczba modeli stosująca podane wartości)						
Typ modelu	Wyłącznie model Markowa lub pół-Markowa (n=39)		Drzewo decyzyjne oraz model Markowa (n=7)		Model symulacji pacjentów (n=4)	Symulacja stanów dyskretnych (n=3)	Brak danych (n=6)
Horyzont czasowy	Dożywotni (n=38)		10 lub 7 lat (n=7)		5 lat (n=4)	1, 2 lub 3 lata (n=6)	Brak danych (n=7)
Długość cyklu	1 miesiąc (n=11)	3 miesiące (n=4)	4 miesiące (n=0)		6 miesięcy (n=1)	12 miesięcy (n=25)	Brak danych (n=20)
Stany w modelu	Bazujące na stadium PChN zgodnie z poziomem eGFR (n=22)			Bazujące na stadium albuminurii (n=3)		Bazujące na stadium PChN zgodnie z poziomem eGFR i albuminurią (n=11)	
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Uwzględnione jako osobny stan w modelu (n=12)				Uwzględnione jako zdarzenie (n=10)		

Stany zdrowia, w odnalezionych modelach Markowa, były oparte na poziomie eGFR zgodnie z zaleceniami KDIGO (kategorie G1-G5). Stadia G1 i G2 były czasami łączone, a stadium G3 czasami, choć rzadko, dzielone na stadia G3a i G3b.

Wszystkie zidentyfikowane podejścia do modelowania progresji PChN miały tę samą ogólną strukturę modelu, niezależnie od tego, czy populacją są pacjenci z PChN, czy pacjenci z cukrzycą. W modelach cukrzycy, które obejmują również pod-modele PChN, struktura była podobna, ale uwzględniane były dodatkowe czynniki związane z cukrzycą (np. glikemię) i jej powikłaniami. Ponieważ finerenon nie wpływa na progresję cukrzycy typu 2 ani na parametry związane z glikemią, zastosowanie w modelu stanów dotyczących cukrzycy może, według autorów publikacji, niepotrzebnie skomplikować model lub doprowadzić do nadmiernego uproszczenia progresji PChN.

W publikacji *Pochopień 2021* nie przeprowadzono analizy, której wynikiem byłaby opłacalność kosztowa finerenonu względem komparatora.

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



Załączniki

Przegląd systematyczny badań do oceny jakości życia chorych

Zgodnie z *Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań*, w modelu, oprócz przedstawienia wyników zdrowotnych z badań klinicznych, konieczne było również wykonanie przeglądu systematycznego, mającego na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu.

Kryteria włączenia i wykluczenia badań do oceny jakości życia chorych

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

Kryteria włączenia badań:

- ⊕ **populacja:** dorośli chorzy na przewlekłą chorobę nerek z cukrzycą typu 2;
- ⊕ **metodyka:** badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Kryteria wykluczenia badań:

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

Strategia wyszukiwania

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

Tabela 98.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	"quality-adjusted life year" OR "quality-adjusted life years" OR QALY OR Euroqol OR "standard gamble" OR "time trade-off" OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D OR HUI OR "health utilities index"	114 294
#2	("Chronic Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disorder" OR "Chronic Kidney Disorders" OR "Kidney Disorder, Chronic" OR "Kidney Disorders, Chronic" OR "Chronic Nephropathy" OR "Nephropathy, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Kidney Chronic Failure" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Kidney Function, Chronic Disease")	215 495
#3	((("Diabetes" OR "Diabetes Mellitus") AND ("Type 2")) OR ("T2DM" OR "T2D"))	217 559
#4	#1 AND #2 AND #3	71

Data ostatniego wyszukiwania: 26.04.2022

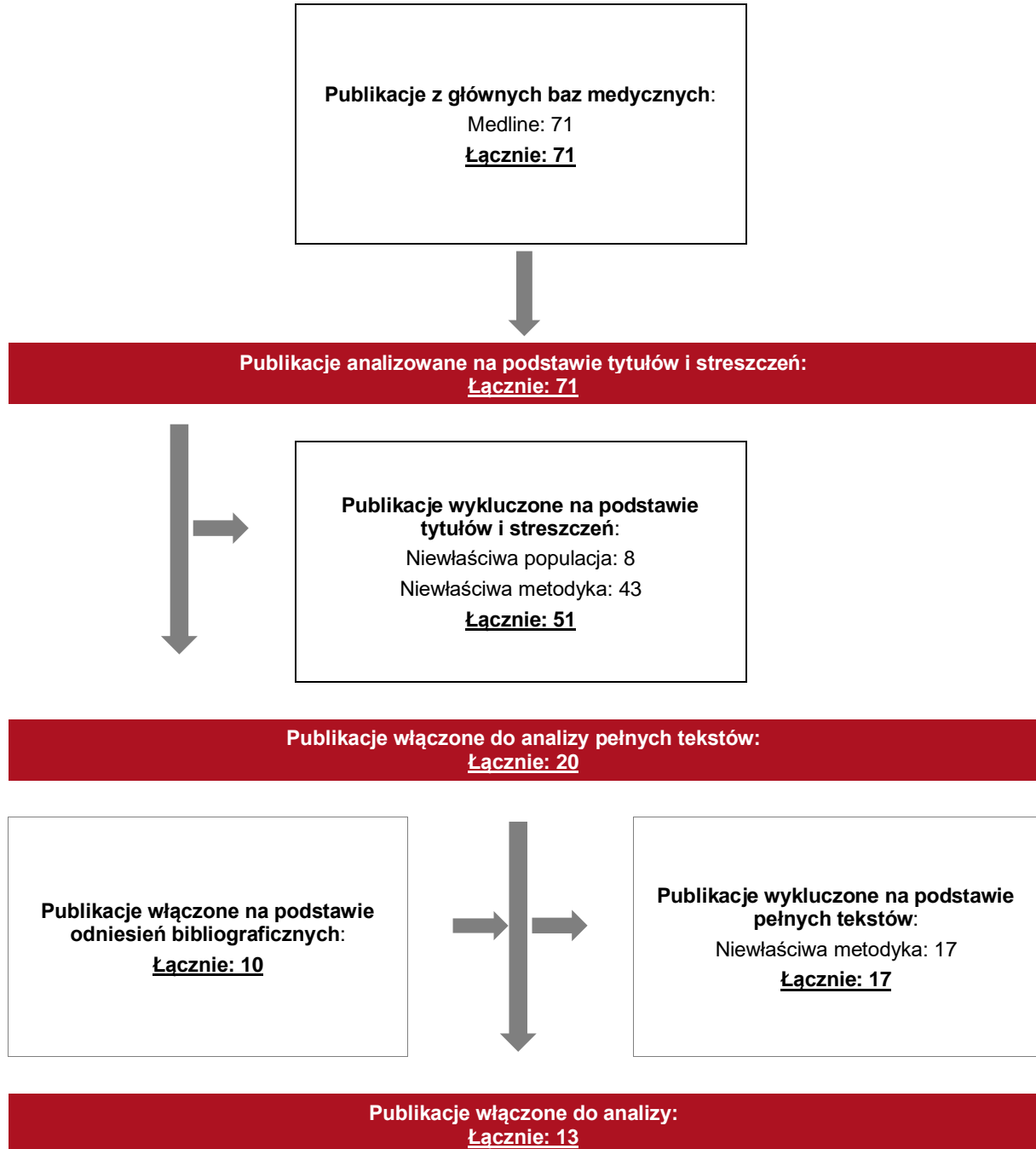
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości życia chorych w analizowanym wskazaniu, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych, określonych w badaniach, włączonych do *Analizy klinicznej*.

Selekcja badań

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

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

Rysunek 11.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 71 publikacji w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 13 publikacji do oceny jakości życia chorych.

Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje: *Lee 2005, Lung 2011, Morgan 2006, Zhang 2012, Gupta 2019, Bagust 2005, Hoerger 2010, Hussain 2019, Clarke 2002, Wasserfallen 2004, Jesky 2016, Srisubat 2014* oraz *Li 2017*.

Lee 2005

Publikacja *Lee 2005* dotyczy badania, w którym jakość życia pacjentów zidentyfikowanych z bazy danych oddziału nefrologicznego, mierzona była za pomocą kwestionariuszy EQ-5D (Tabela 102), SD-36 oraz KDQOL. Uwzględniono do badania 416 pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze, a następnie podzielono ich na 4 kohorty. Dane tych kohort przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 99.
Charakterystyka pacjentów Lee 2005

Kohorta	Liczba chorych	Odsetek kobiet	Wiek średni (SD)
Dializa otrzewnowa	74	48,6%	63,5 (13,6)
Hemodializa	99	39,4%	62,4 (14,5)
Oczkujący na dializoterapię	34	35,3%	64,3 (13,4)
Po przeszczepie	209	40,2%	53,6 (13,8)

W celu określenia wpływu innych zmiennych na ogólny model liniowy EQ-5D uznano EQ-5D jako zmienną zależną oraz kohortę i płeć jako czynniki niezależne. Wiek został wykorzystany jako współzmienna. W przypadku przyjęcia, którego pierwotna przyczyna nie była związana z chorobą nerek uwzględniono w modelu również liczbę dni spędzonych w szpitalu w ciągu ostatnich 12 miesięcy jako współzmienną.

Lung 2011

W metaanalizie *Lung 2011* wzięto pod uwagę 45 publikacji dotyczących jakości życia wśród pacjentów z cukrzycą wyłonionych z przeglądu systematycznego. Badania te musiały dotyczyć pacjentów z cukrzycą typu 1 lub typu 2 w wieku co najmniej 18 lat w momencie pomiaru jakości życia. Następnie wyznaczono średnie, minimalne oraz maksymalne wartości jakości życia dla uwzględnionych kohort pacjentów (m.in. schyłkowa niewydolność nerek, zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu).

Morgan 2006

Celem publikacji *Morgan 2006* było oszacowanie i porównanie jakości życia w dużej grupie pacjentów z cukrzycą oraz jedną lub wieloma chorobami współistniejącymi, leczonych w szpitalu. Pacjenci z badania HODaR byli ankietowani za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Ostatecznie, na podstawie analizy 4 502 pacjentów (wiek średni 64,9 lat, 58% mężczyzn), uzyskano wyniki dotyczące jakości życia pacjentów z cukrzycą bez komplikacji oraz wartości zmniejszenia jakości życia dla takich komplikacji jak udar mózgu lub schyłkowa niewydolność nerek.

Zhang 2012

Oszacowanie jakości życia wśród szczególnych grup pacjentów z cukrzycą typu 2 opisano w *Zhang 2012* na podstawie badania *Translating Research Into Action for Diabetes*. W badaniu tym wzięło udział 7 327 pacjentów z cukrzycą typu 2, wśród których 46,8% stanowili mężczyźni. Podano również liczbę pacjentów w wybranych przedziałach wiekowych. Jakość życia pacjentów zmierzono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, a następnie użyto modelu wielowymiarowej regresji do oszacowania jakości życia wśród wybranych grup pacjentów z cukrzycą typu 2 (bez choroby nerek, mikroalbuminuria, choroba nerek, schyłkowa choroba nerek bez dializoterapii, dializoterapia).

Gupta 2019, Bagust 2005, Hoerger 2010

Gupta 2019 jest publikacją opisującą model mikrosymulacyjny do oszacowania efektywności-kosztów leczenia cukrzycy typu 2. Wartości jakości życia pochodzą z literatury (*Hoerger 2010* oraz *Bagust 2005*).

Z *Hoerger 2010* zaczerpnięto dane dotyczące zmniejszenia jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z eGFR na poziomie 30 - 59 ml/min/1,73m² (CKD 3) lub 15 - 29 ml/min/1,73m² (CKD 4) względem cukrzycy typu 2 bez choroby nerek.

Natomiast dane wykorzystane z publikacji *Bagust 2005* dotyczą zmniejszenia jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z eGFR < 15 ml/min/1,73m² (CKD 5), zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu, zastoinową niewydolnością serca lub makroalbuminurią względem cukrzycy typu 2 bez choroby nerek¹³. Pacjenci analizowani w *Bagust 2005* pochodzili z badania CODE-2, w którym przeanalizowano odpowiedzi na kwestionariusze EQ-5D od 4 641 pacjentów z cukrzycą typu 2. Wiek średni tych pacjentów to 67,0 lat (SD 10,9 lat), 48,1% to mężczyźni, wśród 1 002 rozpoznano chorobę wieńcową (zawał mięśnia sercowego lub niewydolność serca), 297 było po udarze mózgu, a 111 zakwalifikowano jako schyłkowa niewydolność nerek (CKD 5).

Hussain 2019

Celem publikacji *Hussain 2019* było oszacowanie powszechności anemii i jej wpływu na jakość życia wśród pacjentów z cukrzycową chorobą nerek. W badaniu wzięli udział pacjenci ≥ 18 lat z cukrzycą typu 2 z utrwaloną przewlekłą chorobą nerek (stadia od I do IV, określone na podstawie poziomu eGFR), którzy zgłosili się do ambulatoryjnego oddziału endokrynologii na rutynową wizytę w klinice. Nie włączano do badania pacjentów stosujących dializoterapię ani tych po przeszczepie nerki. Jakość życia pacjentów mierzono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D. Ostatecznie uzyskano dane dla 323 pacjentów (96 bez anemii, 227 z anemią), wśród których mężczyźni stanowili 48,3%, a wiek średni wynosił 56 lat (SD 11,25 lat). Wartości jakości życia podano dla grup bez lub z anemią oraz z CKD 1, CKD 2 lub CKD 3 - 4.

Jakość życia w podstanie CKD 1/2 (EQ-5D = 0,833; n = 212) oszacowano jako średnią jakość życia wśród wszystkich pacjentów z CKD 1 (EQ-5D = 0,866; n = 81) oraz CKD 2 (EQ-5D = 0,813; n = 131) ważoną liczbą pacjentów z *Hussain 2019* w tych stanach.

Clarke 2002

¹³ Z wyjątkiem makroalbuminurii, której zmniejszenie wartości jakości życia podano względem mikroalbuminurii

Celem publikacji *Clarke 2002* była analiza jakości życia pacjentów z badania UKPDS w celu oszacowania wpływu powikłań związanych z cukrzycą na jakość życia. Przeprowadzono analizę regresji liniowej zależności między jakością życia, a zdarzeniami klinicznymi na podstawie 3 192 pacjentów, którzy wypełnili kwestionariusze EQ-5D. Średnia jakość życia pacjentów z cukrzycą typu 2 wyniosła 0,70 (SD 0,31), natomiast dla pacjentów z cukrzycą typu 2 bez komplikacji jakość życia była wyższa (0,785). W publikacji podano wartości zmniejszenia jakości życia m.in. dla zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz niewydolności serca, które miały miejsce w czasie ostatnich 12 miesięcy lub wcześniej niż 12 miesięcy temu.

Wasserfallen 2004

W *Wasserfallen 2004* dokonano porównania dializy otrzewnową i hemodializy pod względem jakości życia pacjentów stosujących te dializoterapie. Włączeni do badania byli wszyscy pacjenci dializowani z 19 szwajcarskich ośrodków dializ, w ramach badania oceniającego jakość opieki w przewlekłych dializach. Każdy pacjent został poproszony o wypełnienie ogólnego kwestionariusza EQ-5D. Ostatecznie włączono wyłącznie pacjentów, którzy wypełnili te kwestionariusze (468 pacjentów). Ich charakterystykę podano w poniższej tabeli.

Tabela 100.
Charakterystyka pacjentów *Wasserfallen 2004*

Dializoterapia	Lat stosowania dializoterapii (SD)	Mężczyzn	Wiek średni (SD)	Pacjentów
Hemodializoterapia	4,0 (4,5)	63%	64 (15)	419
Dializoterapia otrzewnowa	3,2 (4,9)	55%	60 (17)	49

Jesky 2016

Jesky 2016 to prospektywne badanie obserwacyjne w którym badano jak jakość życia wpływa na śmiertelność w przewlekłej chorobie nerek przed dializą. Kryteria włączenia obejmowały pacjentów z PChN przed dializą, którzy spełnili kryteria dalszej opieki specjalistycznej:

- ⊗ poziom eGFR < 30 ml/min/1,73m² lub
- ⊗ poziom eGFR 30 - 59 ml/min/1,73m² ze spadkiem:
 - ⊗ ≥5 ml/min/1,73m²/rok lub
 - ⊗ ≥10 ml/min/1,73m²/5 lat lub
- ⊗ ACR ≥70 mg/mmol trzykrotnie

Byli to zatem pacjenci o wysokim ryzyku progresji do schyłkowej niewydolności nerek. Dane dotyczące jakości życia zostały zebrane za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-3L od 745 pacjentów, wśród których 60,8% stanowili mężczyźni, wiek średni wynosił 64 lata (zakres od 50 lat do 76 lat). 34% analizowanych pacjentów stanowili pacjenci z cukrzycą. W *Jesky 2016* przeprowadzono również analizę jakości życia za pomocą modelu regresji liniowej. Wynika z niej, że zmiana jakości życia na każde -5 ml/min eGFR wynosi -0,009, a cukrzyca (w porównaniu z brakiem cukrzycy) powoduje zmniejszenie wartości jakości życia o 0,108.

Srisubat 2014

W publikacji *Srisubat 2014* przeprowadzono analizę kosztów-opłacalności, z wykorzystaniem modelu Markowa, dotyczącą badań przesiewowych pod kątem mikroalbuminurii wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. Dane dotyczące jakości życia pacjentów na różnych etapach nefropatii zebrano za pomocą badania przekrojowego w tajlandzkich warunkach szpitalnych. Zrekrutowano kohortę pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz z normo-, mikro- lub makroalbuminurią (n = 196) lub schyłkową niewydolnością nerek (n = 140) ze szpitali środowiskowych, ogólnych i regionalnych. Pacjenci w stanie schyłkowej niewydolności nerek stosowali dializoterapię (hemodializy lub dializy otrzewnowe). Jakość życia pacjentów określono za pomocą kwestionariuszy EQ-5D.

Li 2017

W publikacji *Li 2017* wzięto pod uwagę dwie kohorty pacjentów.

Kohorta 1 to pacjenci w wieku od 18 do 75 lat, którzy otrzymali przeszczep nerki (95,5%) lub nerki i trzustki (4,5%) oraz byli rekrutowani do badania ATTOM. Zostali oni poproszeni o wypełnienie EQ-5D-5L podczas rekrutacji (w ciągu 90 dni od przeszczepienia) oraz około 6 miesięcy po przeszczepieniu. Zrekrutowano 2 250 pacjentów, natomiast ankiety EQ-5D wypełniło 512 z nich.

Kohorta 2 to pacjenci oczekujący na przeszczepienie nerki, którzy zostali wybrani tak, aby obie kohorty pasowały do siebie na podstawie następujących kryteriów: ośrodek przeszczepu, wiek, czas na liście oczekujących, rodzaj przeszczepienia (tylko nerka czy nerka i trzustka), cukrzyca oraz stosowanie dializoterapii. Pacjenci niekoniecznie byli dobrani na podstawie stanu zdrowia. Zrekrutowano 1 959 pacjentów, natomiast ankiety EQ-5D wypełniło 1 704 z nich. Charakterystyki obu kohort przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101.
Charakterystyka pacjentów *Li 2017*

Kohorta	Pacjentów	Mężczyzn	Cukrzyca jako diagnoza PChN	Dializowani
Przeszczepienie	512	60,0%	11,7%	n/d
Oczekujący na przeszczepienie	1 704	57,7%	11,4%	91,6%

Następnie przeprowadzono regresję najmniejszych kwadratów (OLS) z nieobciążonymi błędami standardowymi, aby zbadać wpływ przeszczepu (w porównaniu z oczekującymi na przeszczep) na jakość życia, z i bez uwzględniania wieku, płci, pochodzenia etnicznego i cukrzycy. Aby zbadać wpływ dodatkowych charakterystyk pacjentów zebranych w badaniu ATTOM na wartości jakości życia, dopasowano również oddzielne wielozmienne modele regresji dla biorców przeszczepu i pacjentów z listy oczekujących (wyniki tego modelu przedstawiono w wierszu *Li 2017* w Tabela 102.).

Podsumowanie włączonych publikacji

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

Tabela 102.
Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan modelu	Wartość jakości życia (SD lub wartości min-max 95% CI)	Pcj w danym stanie
<i>Lee 2005</i>	EQ-5D	Dializa otrzewnowa	0,569 (0,329)	74
		Hemodializa	0,443 (0,317)	99
		Oczkujący na dializoterapię	0,570 (0,330)	34
		Po przeszczepie	0,712 (0,272)	209
<i>Lung 2011</i>	EQ-5D i inne ¹⁴	Cukrzyca, schyłkowa niewydolność nerek	0,48 (0,25 - 0,71)	4 ¹⁵
		Cukrzyca, zawał mięśnia sercowego	0,75 (0,73 - 0,78)	5
		Cukrzyca, udar mózgu	0,59 (0,41 - 0,77)	5
<i>Morgan 2006</i>	EQ-5D	Cukrzyca typu 2 bez komplikacji	0,735 (0,288)	360

¹⁴ EQ-5D był najczęstszą metodą pomiaru jakości życia wśród odnalezionych publikacji w metaanalizie *Lung 2011*

¹⁵ Liczba publikacji na bazie których wyznaczono jakości życia w danym stanie zdrowia

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan modelu	Wartość jakości życia (SD lub wartości min-max 95% CI)	Pcj w danym stanie
		Udar mózgu	-0,114 (0,020) ¹⁶	341
		Schyłkowa niewydolność nerek	-0,082 (0,044)	67
Zhang 2012	EQ-5D	Cukrzyca typu 2, przeszczep	0,83 (0,17)	8
		Cukrzyca typu 2, schyłkowa choroba nerek bez dializoterapii	0,76 (0,18)	45
		Cukrzyca typu 2, dializoterapia	0,68 (0,23)	61
Gupta 2019, Bagust 2005, Hoerger 2010	EQ-5D	CKD 3, brak uszkodzenia nerki	-0,05 ¹⁷	b.d.
		CKD 4, brak uszkodzenia nerki	-0,07	b.d.
		CKD 5, schyłkowa niewydolność nerek	-0,175	111
		Zawał mięśnia sercowego	-0,028	1 002
		Zastoinowa niewydolność serca	-0,028	
		Udar mózgu	-0,115	297
Hussain 2019	EQ-5D	CKD 1	0,866 (0,162) ¹⁸	81
		CKD 2	0,813 (0,269)	131
		CKD 3-4	0,720 (0,292)	111
Clarke 2002	EQ-5D	Zawał mięśnia sercowego < 12 miesięcy	-0,081 (0,052)	3 192
		Zawał mięśnia sercowego > 12 miesięcy	-0,044 (0,021)	
		Udar mózgu < 12 miesięcy	-0,131 (0,073)	
		Udar mózgu > 12 miesięcy	-0,199 (0,035)	
		Niewydolność serca < 12 miesięcy	-0,058 (0,066)	
		Niewydolność serca > 12 miesięcy	-0,134 (0,038)	
Wasserfallen 2004	EQ-5D	Hemodializoterapia	0,621 (0,299)	419
		Dializoterapia otrzewnowa	0,581 (0,323)	49
Jesky 2016	EQ-5D	CKD 1/2	0,85 (0,70 - 1,00)	29
		CKD 3	0,80 ¹⁹	218
		CKD 4	0,74 (0,62 - 0,85)	423
		CKD 5	0,73 (0,62 - 1,00)	75
Srisubut 2014	EQ-5D	Hemodializoterapia	0,55 (0,38)	56
		Dializoterapia otrzewnowa	0,55 (0,32)	84
Li 2017	EQ-5D	Oczekujący na przeszczep, cukrzyca	0,699	195

¹⁶ Zmniejszenie jakości życia względem cukrzycy typu 2 bez komplikacji (SE)

¹⁷ Zmniejszenie jakości życia względem cukrzycy typu 2 bez choroby nerek

¹⁸ Średnia oraz SD obliczone na podstawie łącznych danych dla dwóch kohort pacjentów, bez anemii oraz z anemią

¹⁹ Obliczone na podstawie łącznych danych dla stanów CKD 3a i CKD 3b

Autor badania i rok publikacji	Kwestionariusz	Stan modelu	Wartość jakości życia (SD lub wartości min-max 95% CI)	Pcj w danym stanie
		Przeszczep, cukrzyca	0,753	60

Przegląd systematyczny innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą

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

Kryteria włączenia i wykluczenia innych analiz ekonomicznych

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

Kryteria włączenia badań:

populacja: dorośli chorzy na przewlekłą chorobę nerek z cukrzycą typu 2;

interwencja: finerenon;

komparatory: standardowe leczenie (BT, terapia podstawowa);

- ⊕ **metodyka:** analizy kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności lub minimalizacji kosztów, wykonane w Polsce lub za granicą.

Kryteria wykluczenia badań:

populacja: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;

interwencja: inna niż wyżej wymieniona;

komparatory: inne niż wyżej wymienione;

metodyka: niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski.

Strategia wyszukiwania

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

Tabela 103.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie Medline	Liczba trafień w bazie Cochrane
#1	"cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR CEA OR CUA OR "budget impact" OR BIA OR Markov OR "decision tree" OR economic* OR cost*	1 570 624	106 793
#2	("Chronic Renal Insufficiency" OR "Renal Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Renal Insufficiencies" OR "Renal Insufficiencies, Chronic" OR "Kidney Insufficiency, Chronic" OR "Chronic Kidney Insufficiency" OR "Chronic Kidney Insufficiencies" OR "Kidney Insufficiencies, Chronic" OR "Chronic Kidney Diseases" OR "Chronic Kidney Disease" OR "Disease, Chronic Kidney" OR "Diseases, Chronic Kidney" OR "Kidney Disease, Chronic" OR "Kidney Diseases, Chronic" OR "Chronic Renal Diseases" OR "Chronic Renal Disease" OR "Disease, Chronic Renal" OR "Diseases, Chronic Renal" OR "Renal Disease, Chronic" OR "Renal Diseases, Chronic" OR "Chronic Kidney Disorder" OR "Chronic Kidney Disorders" OR "Kidney Disorder, Chronic" OR "Kidney Disorders, Chronic" OR "Chronic Nephropathy" OR "Nephropathy, Chronic" OR "Chronic Renal Failure" OR "Renal Failure, Chronic" OR "Kidney Chronic Failure" OR "Kidney Failure, Chronic" OR "Kidney Function, Chronic Disease")	215 461	15 651
#3	(finerenone OR kerendia OR "bay 94-8862" OR "bay94-8862")	197	84
#4	#1 AND #2 AND #3	2	1

Data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2022

Dodatkowo, w analizie przeszukano bazy NICE. Do odnalezienia innych analiz ekonomicznych, zastosowano słowa kluczowe związane z problemem zdrowotnym oraz stosowaną interwencją i komparatorami. Słowa kluczowe do przeszukania zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 104.

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

Nr	Zapytanie	Liczba trafień w bazie NICE
1	finerenone	1

Data ostatniego wyszukiwania: 25.04.2022

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

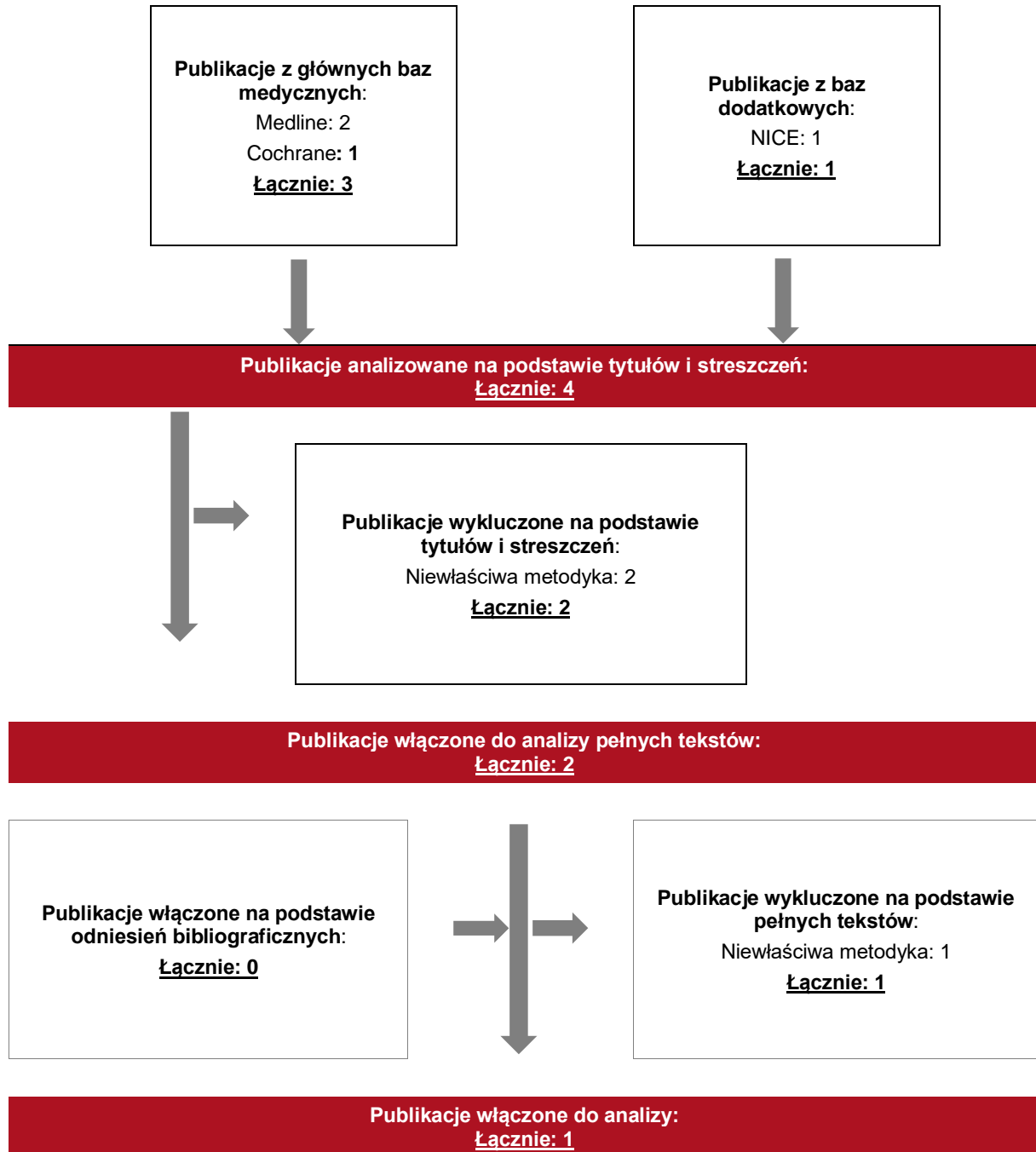
Selekcja badań

Odnalezione publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 0.

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

Rysunek 12.

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



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 4 publikacje w formie tytułów i abstraktów, w tym:

- w bazie Medline odnaleziono 2 publikacje;
- w bazie Cochrane odnaleziono 1 publikację;
- w bazie NICE odnaleziono 1 publikację.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 1 publikację: *Pochopień 2021*, prezentującą wyniki innych analiz ekonomicznych w omawianym problemie zdrowotnym.

Metodyka włączonych publikacji prezentujących wyniki innych analiz ekonomicznych

Zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT*, wyniki wskazanej powyżej analizy ekonomicznej przedstawiono w dyskusji (rozdział 0.).

Przeglądy systematyczne literatury do oceny jakości życia populacji generalnej

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

Kryteria włączenia badań:

populacja: populacja generalna w Polsce;

metodyka: badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia w populacji generalnej.

Kryteria wykluczenia badań:

- **populacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przykładowo badania, w których dokonano oceny jakości życia wynikającej z konkretnej choroby;
- **metodyka:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. case-series, opracowania poglądowe, publikacji w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski.

Strategia wyszukiwania

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

Tabela 105.

Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej

Nr	Zapytanie	Liczba trafień
#1	“quality-adjusted life year” OR “quality-adjusted life years” OR QALY OR “standard gamble” OR “time trade-off” OR SG OR TTO OR EQ5D OR EQ-5D	87 346
#2	Poland or Polish	409 188
#3	general population	568 601
#4	#1 AND #2 AND #3	74

Ostatnie wyszukiwanie: 22.04.2022

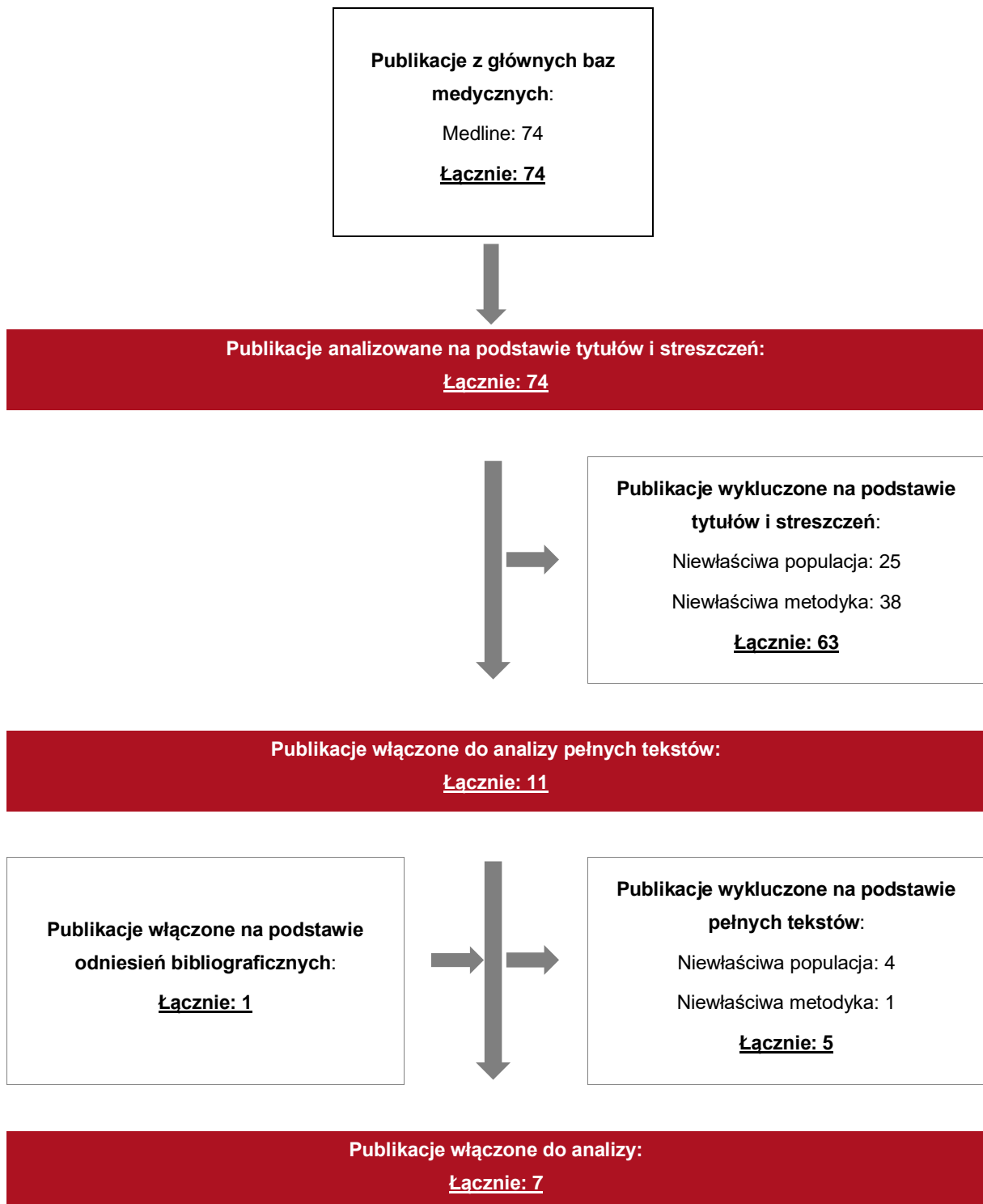
Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie badań umożliwiających ocenę jakości populacji generalnej.

Selekcja badań

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

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

Rysunek 13
Digram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)



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

W wyniku przeglądu baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 74 publikacje w formie tytułów i abstraktów (w bazie Medline).

Duplikaty nie wystąpiły. Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 7 publikacji do oceny jakości życia chorych. Na podstawie analizy pełnych tekstów zdecydowano się włączyć następujące publikacje:

Golicki 2010;
Golicki 2015a;
Golicki 2015b,
Golicki 2017;
Zrubka 2019;
Młyńczak 2021;
Golicki 2021.

Metodyka włączonych badań do oceny jakości życia chorych

W publikacji *Golicki 2010* zostało opisane badanie przeprowadzone w 2008 roku na małej grupie populacji w Polsce, aby ocenić jakość życia w zależności od grupy wiekowej dla populacji ogólnej w kraju. W badaniu wykorzystano kwestionariusz EQ-5D.

Tabela 106.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2010*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu	Procentowy udział w badaniu
<i>Golicki 2010</i>	EQ-5D	18-24	0,941	317 (167 kobiet i 150 mężczyzn)	14,6%
		25-34	0,939		22,4%
		35-44	0,929		17,9%
		45-54	0,900		19,5%
		55-64	0,894		16,7%
		65-74	0,798		8,9%

Celem badania *Golicki 2015a* było opracowanie norm populacyjnych za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 941

respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, typu i wielkości miejsca zamieszkania, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 107.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015a*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015a</i>	EQ-5D-3L	18-24	0,968	±0,003	456
		25-34	0,962	±0,003	613
		35-44	0,943	±0,003	647
		45-54	0,903	±0,006	610
		55-64	0,861	±0,006	794
		65-74	0,815	±0,009	523
		75≥	0,730	±0,014	298

Celem badania *Golicki 2015b* było porównanie jakości życia polskich pacjentów z cukrzycą typu drugiego oraz dobranej próby z populacji ogólnej w Polsce. W badaniu wzięło udział 274 chorych na cukrzycę typu drugiego oraz 214 osób reprezentujących populację ogólną. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D określono średnie wartości jakości życia oddzielnie dla obu grup.

Tabela 108.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2015b*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2015b</i>	EQ-5D	32-44	0,935	214
		45-54	0,900	
		55-64	0,894	
		65≥	0,798	

W badaniu *Golicki 2017* opracowano normy populacyjne za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 963 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 109.
Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2017*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Zakres zmienności	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2017</i>	EQ-5D-5L	18-24	0,963	±0,003	456
		25-34	0,953	±0,003	617
		35-44	0,938	±0,003	654
		45-54	0,898	±0,006	612
		55-64	0,856	±0,005	797
		65-74	0,813	±0,008	525
		75≥	0,723	±0,011	302

W badaniu *Zrubka 2019* wykorzystane zostały dane dotyczące jakości życia dla Węgier, Polski oraz Słowenii. Dane dla Polski zaczerpnięte zostały z publikacji *Golicki 2015*. Ze względu na znaczny wpływ edukacji na kształtowanie się wartości EQ-5D-3L konieczna była kalibracja próby pod względem poziomu edukacji, płci oraz wieku. Ze względu na różnice pomiędzy krajami w zakresie wpływu tych czynników na wynik EQ-5D-3L, w publikacji założono jeden wspólny współczynnik kalibrujący dla 11 krajów środkowej i centralnej Europy. Na tej podstawie oszacowano wartości jakości życia dla ogólnej populacji Polski zależne od wieku oraz płci.

Tabela 110.
Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Zrubka 2019*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia kobiet	Wartość jakości życia mężczyzn	Liczebność próby w populacji
<i>Zrubka 2019</i>	TTO	18-24	0,950	0,953	3 941 (2 095 kobiet i 1 846 mężczyzn)
		25-34	0,940	0,950	
		35-44	0,927	0,924	
		45-54	0,876	0,891	
		55-64	0,855	0,858	
		65-74	0,805	0,843	
		75≥	0,731	0,781	

W badaniu *Młyńczak 2021* porównano własności psychometrycznych kwestionariusza EQ-5D-5L z wersją EQ-5D-3L i EQ-VAS na podstawie badania przeprowadzonego na próbie reprezentującej ogólną populację Polski. W tym celu między innymi wyznaczono średnie

wartości jakości życia dla grup wiekowych ogólnej populacji. Od marca do czerwca 2014 roku przebadano 3 978 osób w wieku od 18 do 87 lat.

Tabela 111.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Młyńczak 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Młyńczak 2021</i>	EQ-5D-3L	18-29	0,967	765
		30-39	0,952	642
		40-49	0,931	611
		50-59	0,881	701
		60-60	0,836	758
		70≥	0,761	501
	EQ-5D-5L	18-29	0,981	765
		30-39	0,971	642
		40-49	0,938	611
		50-59	0,899	701
		60-60	0,869	758
		70≥	0,832	501

W badaniu *Golicki 2021* opracowano normy populacyjne za pomocą kwestionariusz EQ-5D-5L w Polsce w oparciu o dużą reprezentatywną próbę. Łącznie 3 963 respondentów w wieku od 18 do 87 lat wypełniło samodzielnie wspomnianą wersję kwestionariusza. Badana próba była reprezentatywna dla populacji ogólnej Polski pod względem wieku, płci, lokalizacji geograficznej, poziomu wykształcenia oraz grupy społeczno-zawodowej.

Tabela 112.

Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania *Golicki 2021*

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Wszyscy respondenci	18-24	0,983	456
			25-34	0,975	617
			35-44	0,967	654
			45-54	0,935	612
			55-64	0,900	797
			65-74	0,860	525
			75≥	0,760	302
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Mężczyźni	18-24	0,985	238

Autor badania i rok publikacji	Metody pomiaru jakości życia	Grupa	Grupa wiekowa	Wartość jakości życia	Liczebność próby w badaniu
			25-34	0,978	311
			35-44	0,969	302
			45-54	0,947	295
			55-64	0,890	379
			65-74	0,880	228
			75≥	0,780	100
<i>Golicki 2021</i>	EQ-5D-5L	Kobiety	18-24	0,981	218
			25-34	0,973	306
			35-44	0,966	352
			45-54	0,924	317
			55-64	0,908	418
			65-74	0,845	297
			75≥	0,749	202

Implementacja współczynników ryzyka w modelu

Względny efekt leczenia (HR) w ramieniu FIN + BT, obserwowany w badaniu *FIDELIO*, stosuje się do wyjściowego ryzyka dotyczącego wybranych zdarzeń za pomocą poniższego wzoru:

$$P_{FIN+BT} = 1 - (1 - P_{BT})^{HR}$$

Ten wzór zakłada niezmienność HR w czasie.

Zakładając, że P_0 jest prawdopodobieństwem zdarzenia w czasie T w grupie odniesienia, którą w niniejszym przypadku jest BT, oraz że r_0 jest (stałym) współczynnikiem ryzyka dotyczącym tego zdarzenia, to $P_0 = 1 - \exp(-r_0 \cdot T)$

$$\text{Zatem, } r_0 = -\ln(1 - P_0) / T$$

Podobnie, w ramieniu interwencji, którą w niniejszym przypadku jest FIN + BT,

$$r_1 = -\ln(1 - P_1) / T$$

$$\text{Z definicji } HR = r_1 / r_0. \text{ Zatem, } HR = \ln(1 - P_1) / \ln(1 - P_0)$$

$$\text{Po przekształceniu, } P_1 = 1 - (1 - P_0)^{HR}.$$

Ponieważ przypadkiem referencyjnym jest BT, a P_1 reprezentuje prawdopodobieństwo interesującego nas elementu porównawczego, $P_1 = 1 - (1 - P_{BT})^{HR}$.

W przedstawionym tutaj modelu Markowa, w którym założono stały współczynnik ryzyka, intencją jest przyjęcie wystarczająco krótkiej długości cyklu, aby prawdopodobieństwo zdarzenia w każdym cyklu było małe. Jeśli tak jest, to stosunek prawdopodobieństw jest zbliżony do HR.

Uzasadnienie utworzenia odrębnej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej

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

Na podstawie art. 15 *Ustawy o refundacji* należy stwierdzić, że leku Kerendia® nie można zakwalifikować do żadnej z obecnie istniejących grup limitowych. Lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych, o których mowa w art. 15 ust 2 *Ustawy o refundacji* ze względu na brak: tej samej nazwy międzynarodowej, brak tych samych mechanizmów działania i podobnych działań terapeutycznych, zgodności wskazań i przeznaczeń, tej samej skuteczności w porównaniu do jakiegokolwiek innego obecnie refundowanego preparatu.

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

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

Tabela 113.
Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
1.	Analiza podstawowa analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0. – rozdział 0.
2.	Analizę wrażliwości analizy ekonomicznej	TAK, rozdział 0 - 0.
3.	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej:	n/d
3.1.	w populacji wskazanej we wniosku	TAK, rozdział 0.
3.2.	w populacji szerszej niż wskazana we wniosku (dotyczy, jeżeli analizy ekonomiczne dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane)	n/d
4.	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem: oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii	TAK, rozdział 0.
5.	Oszacowanie kosztu uzyskania	n/d
5.1.	dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	TAK, rozdział 0
5.2.	dotaddkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość)	n/d
6.	Oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dotaddkowego roku życia skorygowanego o jakość (lub koszt uzyskania dotaddkowego roku życia) jest równy wysokości progu opłacalności	TAK, rozdział 0
7.	Przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną)	n/d
7.1.	Przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej jest równa zero	n/d

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

Nr	Zadanie	Tak/Nie/nie dotyczy
15.	Wszystkie oszacowania i kalkulacje przedstawiono w wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka), bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	TAK
16.	Oszacowania analizy ekonomicznej dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla tej analizy	TAK
17.	Oszacowania analizy przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych (jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej przekracza rok)	TAK
18.	Przeglądy w analizie ekonomicznej wykonano z zastosowaniem przepisów wskazanych w § 4 ust. 3 pkt 3 i 4 <i>Rozporządzenia MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	TAK

Spis tabel

Tabela 1. Stadia przewlekłej choroby nerek w zależności od poziomu GFR.....	22
Tabela 2. Początkowy rozkład pacjentów ze względu na stan w modelu na bazie badania <i>FIDELIO</i>	25
Tabela 3. Inne zdarzenia zdrowotne uwzględnione w niniejszej analizie	28
Tabela 4. Prawdopodobieństwa przejść między podstanami w modelu w ramieniu BT	31
Tabela 5. Prawdopodobieństwa przejść między podstanami w modelu w ramieniu FIN + BT.....	32
Tabela 6. Prawdopodobieństwa wystąpienia pierwszego zdarzenia sercowo- naczyniowego w ramieniu terapii podstawowej w cyklu dla podstanów przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	33
Tabela 7. Rozkład zdarzeń sercowo-naczyniowych uwzględniony w analizie podstawowej	34
Tabela 8. Cykliczne ryzyko zgonu z podziałem na rodzaj zgonu w ramieniu BT uwzględnione w analizie podstawowej na bazie <i>FIDELIO</i>	35
Tabela 9. Roczne ryzyko zgonu według płci i wieku w 2020 roku (GUS)	35
Tabela 10. Odsetki zgonów z powodu chorób układu krążenia oraz chorób układu moczowo-płciowego według wieku i płci w 2020 roku (GUS)	37
Tabela 11. Odsetki zgonów z powodu chorób układu krążenia oraz chorób układu moczowo-płciowego według wieku i płci według danych brytyjskich w latach 2016-2018	37
Tabela 12. HR zgonu dla stanów dotyczących przewlekłej choroby nerek na bazie <i>Darlington 2021</i>	38
Tabela 13. Oszacowanie HR zgonu związanego z dializoterapią na bazie <i>UKRR 2018</i>	38
Tabela 14. Średni odsetek zgonów w ciągu 5 lat od rozpoczęcia dializoterapii.....	39

Tabela 15. Oszacowanie HR zgonu związanego z przeszczepieniem nerki na bazie <i>UKRR 2018</i>	39
Tabela 16. Prawdopodobieństwa innych zdarzeń zdrowotnych w cyklu dla ramienia BT	41
Tabela 17. Ryzyko innych zdarzeń zdrowotnych w cyklu dla ramienia FIN + BT względem ramienia BT	42
Tabela 18. Czasy trwania innych zdarzeń zdrowotnych, uwzględnione w niniejszej analizie	43
Tabela 19. Podstawowe informacje dotyczące populacji uwzględnionych w analizie	43
Tabela 20. Wartości jakości życia z podstanach modelu bez zdarzenia sercowo-naczyniowego wykorzystane w analizie podstawowej	46
Tabela 21. Zmniejszenie wartości jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz innych zdarzeń zdrowotnych wykorzystane w analizie podstawowej.....	46
Tabela 22. Wartości jakości życia populacji ogólnej uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie <i>Golicki 2021</i>	47
Tabela 23. Wartości jakości życia populacji ogólnej uwzględnione w niniejszej analizie na podstawie <i>Golicki 2021</i> z uwzględnieniem rozkładu płci z populacji <i>FIDELIO</i>	48
Tabela 24. Wartości mnożników jakości życia ze względu na wiek pacjentów.....	48
Tabela 25. Wartości jakości życia w podstanach „dializoterapia” oraz „przeszczep” odnalezione w ramach przeglądu systematycznego do oceny jakości życia ..	49
Tabela 26. Wartości jakości życia w podstanach modelu przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym wykorzystane w niniejszej analizie.....	50
Tabela 27. Zmniejszenie wartości jakości życia w związku z wystąpieniem zdarzeń uwzględnionych w modelu wykorzystane w niniejszej analizie.....	51
Tabela 28. Koszty nieróżniące oceniane technologie medyczne	54

Tabela 29. Początkowe dawkowanie finerenonu zalecane przez <i>ChPL Kerendia</i> ®	55
Tabela 30. Dawkowanie finerenonu w ramieniu FIN + BT przyjęte na podstawie badania <i>FIDELIO</i>	55
Tabela 31. Dawkowanie akarbozy według <i>ChPL Adeksa</i> ®	67
Tabela 32. Dawkowanie leków stosowanych w terapii podstawowej (BT) przyjęte w analizie podstawowej.....	68
Tabela 33. Udział poszczególnych grup leków stosowanych w ramach terapii podstawowej (BT)	69
Tabela 34. Ceny leków uwzględnione w analizie (PLN).....	71
Tabela 35. Koszt technologii wnioskowanej w analizowanym wskazaniu, brany pod uwagę w analizie (PLN)	71
Tabela 36. Obliczenie liczby jednostek w opakowaniach leków wyznaczających podstawę limitu grup uwzględnionych w terapii podstawowej	72
Tabela 37. Obliczenie kosztów opakowań leków będących podstawami limitu grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej	73
Tabela 38. Obliczenie kosztów za jednostkę substancji czynnej leków będących podstawami limitu grup limitowych (dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej) w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej.....	75
Tabela 39. Obliczenie średnich kosztów dobowych, kosztów na cykl oraz na rok, dla grup limitowych dotyczących leków stosowanych w ramach terapii podstawowej, w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN)	76
Tabela 40. Obliczenie średnich kosztów dobowych, kosztów na cykl oraz na rok grup leków stosowanych w ramach terapii podstawowej w perspektywie płatnika publicznego oraz perspektywie wspólnej (PLN)	77

Tabela 41. Koszty leków w analizowanym wskazaniu uwzględnione w analizie podstawowej (PLN).....	78
Tabela 42. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące zawału mięśnia sercowego	80
Tabela 43. Koszty rehabilitacji po zawale mięśnia sercowego na podstawie raportu <i>Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego</i>	81
Tabela 44. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące udaru mózgu.....	83
Tabela 45. Koszty rehabilitacji po udarze mózgu przyjęte na podstawie <i>AE Xarelto 2019</i>	84
Tabela 46. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje dotyczące niewydolności serca.....	86
Tabela 47. Koszty rehabilitacji pacjentów z niewydolnością serca	87
Tabela 48. Koszty hospitalizacji kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego.....	88
Tabela 49. Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie płatnika publicznego (PLN)	89
Tabela 50. Koszty związane z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w perspektywie wspólnej (PLN).....	89
Tabela 51. Koszt zgonu z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych	90
Tabela 52. Procedury dotyczące rozpoznania oraz leczenia hiperkalemii	91
Tabela 53. Grupa, w ramach której rozliczono hospitalizacje dotyczące ciężkiej hiperkalemii.....	91
Tabela 54. Podsumowanie kosztów łagodnej hiperkalemii, niewymagającej hospitalizacji ..	92
Tabela 55. Podsumowanie kosztów ciężkiej hiperkalemii, wymagającej hospitalizacji	92
Tabela 56. Grupy, w ramach których rozliczono zabiegi dotyczące kardiowersji elektrycznej.....	93

Tabela 57. Dane dotyczące leku przeciwzakrzepowego, zgodnie z <i>Wykazem leków refundowanych</i>	94
Tabela 58. Koszty leków przeciwzakrzepowych, zgodnie z <i>Wykazem leków refundowanych</i>	95
Tabela 59. Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w analizie podstawowej	96
Tabela 60. Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w wariancie minimalnych kosztów ..	96
Tabela 61. Grupy, w ramach której rozliczono hospitalizacje dotyczące ablacji serca	97
Tabela 62. Podsumowanie kosztów związanych z leczeniem migotania przedsionków lub trzepotania przedsionków uwzględnione w wariancie maksymalnych kosztów	97
Tabela 63. Koszty hemodializy i dializy otrzewnowej	98
Tabela 64. Koszty dializ.....	99
Tabela 65. Koszty hospitalizacji dotyczących wytworzenia dostępu w dializoterapii	99
Tabela 66. Koszty hospitalizacji dotyczących powikłań dostępu w dializoterapii	100
Tabela 67. Koszt powikłań dostępow w dializoterapii.....	101
Tabela 68. Koszty dotyczące dializoterapii	101
Tabela 69. Koszty hospitalizacji dotyczących zabiegów przeszczepienia nerki.....	102
Tabela 70. Koszty kwalifikacji do przeszczepienia	102
Tabela 71. Koszt leczenia po przeszczepieniu nerki w perspektywie NFZ oraz wspólnej ...	103
Tabela 72. Koszty monitorowania przed i po przeszczepieniu	103
Tabela 73. Hospitalizacje dotyczące leczenia powikłań po przeszczepieniu	104
Tabela 74. Liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce w latach 2000-2018.	105

Tabela 75. Koszty związane z przeszczepieniem nerki uwzględnione w analizie podstawowej w perspektywie płatnika publicznego.....	106
Tabela 76. Grupy, w ramach których rozliczono hospitalizacje niewydolności nerek	107
Tabela 77. Koszty świadczeń dotyczących monitorowania w stanach przed dializoterapią lub przeszczepem.....	108
Tabela 78. Częstość monitorowania GFR na rok w zależności od wartości GFR i albuminy na podstawie <i>KDIGO 2012</i>	108
Tabela 79. Częstość i koszt monitorowania GFR i potasu (świadczenie specjalistyczne 2-go typu) w zależności od podstanu w modelu	109
Tabela 80. Częstość monitorowania GFR na rok w zależności od wartości GFR i albuminy na podstawie <i>NICE 2015</i>	110
Tabela 81. Podsumowanie kosztów monitorowania w cyklu	110
Tabela 82. Dane wejściowe do modelu i przyjęte założenia	111
Tabela 83. Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii lekowej oraz komparatora.....	133
Tabela 84. Inkrementalne wartości QALY, kosztów oraz wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności i cena progowa leku [REDACTED]	134
Tabela 85. Zestawienie kosztów i konsekwencji dla porównania technologii wnioskowanej z technologią wnioskowaną	137
Tabela 86. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego.....	139
Tabela 87. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego.....	151

Tabela 88. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	163
Tabela 89. Wyniki analizy wrażliwości dla porównania FIN + BT vs BT w zależności od zmiany wartości parametrów wejściowych analizy – wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	176
Tabela 90. Parametry powodujące zmianę wniosku w zakresie opłacalności w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]	189
Tabela 91. Parametry rozkładów dla zmiennych uwzględnianych w wielokierunkowej analizie wrażliwości oraz wartości w perspektywie płatnika publicznego [REDACTED]	190
Tabela 92. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	194
Tabela 93. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	194
Tabela 94. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej	194
Tabela 95. Porównanie wartości z analizy podstawowej z wynikami uzyskanymi w wielokierunkowej analizie wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej	195
Tabela 96. Wyniki walidacji wewnętrznej w perspektywie płatnika publicznego, [REDACTED]	203
Tabela 97. Parametry analiz ekonomicznych odnalezionych w przeglądzie systematycznym <i>Pochopień 2021</i>	211

Tabela 98. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	214
Tabela 99. Charakterystyka pacjentów <i>Lee 2005</i>	216
Tabela 100. Charakterystyka pacjentów <i>Wasserfallen 2004</i>	219
Tabela 101. Charakterystyka pacjentów <i>Li 2017</i>	221
Tabela 102. Stany zdrowia i wartości pomiaru jakości życia określone na podstawie odnalezionych badań oceniających jakość życia chorych.....	221
Tabela 103. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline oraz Cochrane wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	224
Tabela 104. Słowa kluczowe zastosowane w bazie NICE wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych.....	225
Tabela 105. Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Medline wraz z liczbą trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań, użyta w celu odnalezienia badań dotyczących jakości życia populacji generalnej.....	228
Tabela 106. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2010</i>	231
Tabela 107. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015a</i>	232
Tabela 108. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2015b</i>	232
Tabela 109. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2017</i>	233
Tabela 110. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Zrubka 2019</i>	233

Tabela 111. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Młyńczak 2021</i>	234
Tabela 112. Grupy wiekowe i wartości pomiaru jakości życia dla populacji ogólnej, określone na podstawie badania <i>Golicki 2021</i>	234
Tabela 113. Check-lista zgodności analizy z minimalnymi wymaganiami przedstawionymi w <i>Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	238

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu z uwzględnieniem wyłącznie stanów w modelu	24
Rysunek 2. Struktura modelu z uwzględnieniem podstawów	24
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego.....	195
Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersj [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	196
Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	197
Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersj [REDACTED] w perspektywie wspólnej	198
Rysunek 7. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	199
Rysunek 8. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego	200
Rysunek 9. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej	200
Rysunek 10. Prawdopodobieństwo efektywności kosztowej dla technologii wnioskowanej względem komparatora - wersja [REDACTED] w perspektywie wspólnej.....	201
Rysunek 11. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia badań do oceny jakości życia chorych.....	215
Rysunek 12. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji włączonych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego w celu odnalezienia innych analiz ekonomicznych wykonanych w Polsce lub za granicą	226

Rysunek 13 Digram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji (badania dotyczące jakości życia chorych)	230
---	-----

Bibliografia

Publikacja/Źródło danych	Referencje
AE Levemir 2014	<i>Levemir® (insulina detemir) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 - analiza ekonomiczna do zlecenia nr 176/2014 AOTMiT</i> https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AW/AW_3_AE_Levemir_2014.09.05.pdf (data dostępu: 05.05.2022)
AE Xarelto 2019	<i>Xarelto® (rywaroksaban) w skojarzeniu z kwasem acetylosalicylowym u pacjentów z chorobą wieńcową I zaburzeniami czynności nerek oraz zawałem serca w wywiadzie - analiza ekonomiczna do zlecenia nr 79/2019 AOTMiT</i> https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/079/AW/03_AW_OT.4330.12.2019_Xarelto_AE_2019.06.19.pdf (data dostępu: 05.05.2022)
Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018	Dębska-Ślizień A, Rutkowski B, Rutkowski P, Korejwo G, Jagodziński P, Przygoda J, Lewandowska D, Czerwiński J, Kamiński A, Gellert R. Raport Aktualny stan dializoterapii w Polsce – 2018. <i>Nefrol. dial. pol.</i> 2019, 23, 113-122
Andronis 2009	Andronis L, Barton P, Bryan S. Sensitivity analysis in economic evaluation: an audit of NICE current practice and a review of its use and value in decision-making. <i>Health Technol Assess.</i> 2009 Jun;13(29):iii, ix-xi, 1-61. doi: 10.3310/hta13290. PMID: 19500484.
Analiza kliniczna	<i>Kerendia® (finerenon) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza kliniczna,</i> MAHTA 2022
Analiza problemu decyzyjnego	<i>erendia® (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego,</i> MAHTA 2022
AWA Forxiga 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Forxiga® (dapagliflozyna) <i>Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii – analiza weryfikacyjna (AOTMiT-OT-4230-22-2021)</i>
AWA Ketosteril 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Ketosteril® (ketoanalogi aminokwasów) <i>Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD -10 N. 18) – analiza weryfikacyjna (AOTMiT-OT-4351-28/2015)</i>
Bagust 2005	Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. <i>Health Econ.</i> 2005 Mar;14(3):217-30. doi: 10.1002/hec.910. PMID: 15386666.
Bakris 2020	Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.
ChPL Kerendia®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kerendia®
Clarke 2002	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Med Decis Making.</i> 2002 Jul-Aug;22(4):340-9. doi: 10.1177/0272989X0202200412. PMID: 12150599.
Czyżewski 2014	Czyżewski L, Sańko-Resmer J, Wyzgał J, Kurowski A. Assessment of health-related quality of life of patients after kidney transplantation in comparison with hemodialysis and peritoneal dialysis. <i>Ann Transplant.</i> 2014 Nov 9;19:576-85. doi: 10.12659/AOT.891265
Darlington 2021	Darlington O, Dickerson C, Evans M, McEwan P, Sörstadius E, Sugrue D, van Haalen H, Garcia Sanchez JJ. Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a

Publikacja/Źródło danych	Referencje
	Systematic Literature Review. Adv Ther. 2021 Feb;38(2):994-1010. doi: 10.1007/s12325-020-01607-4. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33432542; PMCID: PMC7889525.
Dane dostarczone przez Wnioskodawcę	Dane otrzymane od Wnioskodawcy [REDACTED]
Diagram PRISMA	Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement</i> , PLoS Med 2009, 6 (7)
Drabczyk 2022	https://www.mp.pl/pacjent/objawy/175883,hiperkaliemia (data dostępu: 30.05.2022 r.)
EMA EPAR 2022	https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu 28.05.2022 r.)
Erickson 2013	Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2013 Mar 26;61(12):1250-8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.034. PMID: 23500327; PMCID: PMC3688058.
Filippatos 2021	Filippatos G., Bakris G.L., Pitt B. i in., <i>Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes</i> , <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2021;78(2):142–152
Gellert 2018	<i>Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek - Praca zbiorowa pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Ryszarda Gellerta; Sekcja Nefrologiczna Izby Gospodarczej Medycyna Polska, 2018</i>
Gierlotka 2018	Gierlotka M, Labuz-Roszak B, Wojtyniak B, Lasek-Bal A, Zdrojewski T, Adamczyk-Sowa M, Chwojnicki K, Skrzypek M, Ciesla D, Gasior M. Early and One-Year Outcomes of Acute Stroke in the Industrial Region of Poland During the Decade 2006-2015: The Silesian Stroke Registry. <i>Neuroepidemiology</i> . 2018;50(3-4):183-194. doi: 10.1159/000487324. Epub 2018 Mar 27. PMID: 29587253.
Golicki 2010	Golicki D, Niewada M, Jakubczyk M, Wrona W, Hermanowski T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2010 Jul;120(7-8):276-81. PMID: 20693958.
Golicki 2015a	Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. <i>Pol Arch Med Wewn</i> . 2015;125(1-2):18-26. doi: 10.20452/pamw.2638. Epub 2015 Jan 12. PMID: 25578383.
Golicki 2015b	Golicki D, Dudzińska M, Zwolak A, Tarach JS. Quality of life in patients with type 2 diabetes in Poland - comparison with the general population using the EQ-5D questionnaire. <i>Adv Clin Exp Med</i> . 2015 Jan-Feb;24(1):139-46. doi: 10.17219/acem/38137. PMID: 25923098.
Golicki 2017	Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. <i>Arch Med Sci</i> . 2017 Feb 1;13(1):191-200. doi: 10.5114/aoms.2015.52126. Epub 2015 Jun 9. PMID: 28144271; PMCID: PMC5206353.
Golicki 2021	Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. <i>Pol Arch Intern Med</i> . 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895.
Gupta 2019	Gupta V, Willis M, Johansen P, Nilsson A, Shah M, Mane A, Neslusan C. Long-Term Clinical Benefits of Canagliflozin 100 mg Versus Sulfonylurea in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled With Metformin in India. <i>Value Health Reg Issues</i> . 2019 May;18:65-73. doi: 10.1016/j.vhri.2018.06.002. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30502662.
Hemodializa 2015	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Hemodializa – opracowanie Nr: AOTMiT-WT-553-20/2015</i> , 29.04.2016
Hoerger 2010	Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, Pavkov ME, Jordan R, Hailpern SM, Schoolwerth AC, Williams DE; Centers for Disease Control and Prevention CKD Initiative. A health policy model of CKD: 1. Model construction,

Publikacja/Źródło danych	Referencje
	assumptions, and validation of health consequences. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2010 Mar;55(3):452-62. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.11.016. Epub 2010 Feb 8. PMID: 20116911.
Hornik 2014	Hornik B, Kempny-Kwoka D, Włodarczyk-Sporek I, Janusz-Jenczeń M. <i>Jakość życia pacjentów hemodializowanych, dializowanych otrzewnowo i po przeszczepie</i> . Biblioteka NeuroCentrum; Zdrowie i dobrostan 2/2014 Rozdział IV
Hussain 2019	Hussain S, Habib A, Najmi AK. Anemia prevalence and its impact on health-related quality of life in Indian diabetic kidney disease patients: Evidence from a cross-sectional study. <i>J Evid Based Med.</i> 2019 Nov;12(4):243-252. doi: 10.1111/jebm.12367. PMID: 31769220.
Janiszewska 2021	https://www.medonet.pl/zdrowie/zdrowie-dla-kazdego,migotanie-przedsiolkow---przyczyny--objawy--leczenie,artykul,1669033.html (data dostępu: 30.05.2022 r.)
Jesky 2016	Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, Kyte D, Ferro CJ, Calvert M, Cockwell P, Stringer SJ. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. <i>PLoS One.</i> 2016 Nov 10;11(11):e0165675. doi: 10.1371/journal.pone.0165675. PMID: 27832126; PMCID: PMC5104414.
Lee 2005	Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2005 Nov;21(11):1777-83. doi: 10.1185/030079905X65277. PMID: 16307698.
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. <i>Value Health.</i> 2017 Jul-Aug;20(7):976-984. doi: 10.1016/j.jval.2017.01.011. Epub 2017 May 12. PMID: 28712628; PMCID: PMC5541449.
Lung 2011	Lung TW, Hayes AJ, Hayen A, Farmer A, Clarke PM. A meta-analysis of health state valuations for people with diabetes: explaining the variation across methods and implications for economic evaluation. <i>Qual Life Res.</i> 2011 Dec;20(10):1669-78. doi: 10.1007/s11136-011-9902-y. Epub 2011 Apr 7. PMID: 21472392.
Młyńczak 2021	Młyńczak K, Golicki D. Validity of the EQ-5D-5L questionnaire among the general population of Poland. <i>Qual Life Res.</i> 2021 Mar;30(3):817-829. doi: 10.1007/s11136-020-02667-3. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33099710; PMCID: PMC7952292.
Morgan 2006	Morgan CL, McEwan P, Morrissey M, Peters JR, Poole C, Currie CJ. Characterization and comparison of health-related utility in people with diabetes with various single and multiple vascular complications. <i>Diabet Med.</i> 2006 Oct;23(10):1100-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01936.x. PMID: 16978374.
Myśliwiec 2011	Myśliwiec M, Rutkowski B, Wańkowicz Z, Durlik M. Ostre uszkodzenie nerek i przewlekła choroba nerek. W: <i>Choroby wewnętrzne</i> . Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1353-1378
Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013	Gierczynski J, Gryglewicz J, Karczewicz E, et al. Niewydolność serca - analiza kosztów ekonomicznych i społecznych. In: <i>Lazarski I, Instytut Zarządzania W Ochronie Zdrowia, ed., 2013</i>
NICE technology appraisals	National Institute for Health and Clinical Excellence. <i>Guide to the Methods of Technology Appraisals.</i> 2008
Obwieszczenie Prezesa GUS	Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017–2019
Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego.</i> 2016; Raport Nr: AOTMiT-WT-553-13/2015

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Pochopień 2021	Pochopień MT, Cherney DZI, Folkerts K, Levy P, Millier A, Morris S, Roy-Chaudhury P, Sullivan SD, Mernagh P. FINE-CKD model to evaluate economic value of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. <i>Am J Manag Care</i> . 2021 Dec;27(20 Suppl):S375-S382. doi: 10.37765/ajmc.2021.88808. PMID: 34878755.
Poradnik po zawale 2018	Kociuk M. <i>Moje drugie życie – poradnik dla pacjentów po zawale mięśnia sercowego</i> . Oddział Kardiologiczny Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Białej Podlaskiej, 2018
Rossing 2022	Rossing P., Burgess E., Agarwal R. i in. <i>Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study</i> . <i>Diabetes Care</i> . 2022;45(4):888–97
Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Rozporządzenie MZ w sprawie priorytetów zdrowotnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych
Srisubat 2014	Srisubat A, Sriratanaban J, Ngamkiatphaisan S, Tungsanga K. Original article. Cost-effectiveness of annual microalbuminuria screening in Thai diabetics. <i>Asian Biomedicine</i> . 2017;8(3): 371-379. https://doi.org/10.5372/1905-7415.0803.301
Tablice trwania życia na rok 2020	Trwanie życia – tablice, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html (data dostępu: 30.05.2022 r.)
UKRR 2018	22nd Annual Report - data to 31/12/2018, https://ukkidney.org/audit-research/annual-report/22nd-annual-report-data-31122018 (data dostępu: 30.05.2022 r.)
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Ustawa o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto	Ustawa z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, Dz. U. Nr 114, poz. 1188
Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz. U. Nr. 210, poz. 2135
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, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , Volume 19, Issue 6, June 2004, Pages 1594–1599, https://doi.org/10.1093/ndt/gfh175
WHOCC	https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (data dostępu: 30.05.2021 r.)
Wilson 2012	Wilson PW, D'Agostino R Sr, Bhatt DL, Eagle K, Pencina MJ, Smith SC, Alberts MJ, Dallongeville J, Goto S, Hirsch AT, Liau CS, Ohman EM, Röther J, Reid C, Mas JL, Steg PG; REACH Registry. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. <i>Am J Med</i> . 2012 Jul;125(7):695-703.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.01.014. PMID: 22727237.
Wykaz leków refundowanych	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 czerwca 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2022 r.
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych</i> , Warszawa 2016

Publikacja/Źródło danych	Referencje
Zarządzenie ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Zarządzenie Nr 61/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 maja 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie leczenie szpitalne	Zarządzenie Nr 41/2022/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2022 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie świadczenia kontraktowane odrębnie	Zarządzenie Nr 6/2022/DSOZ z dnia 10 stycznia 2022 r. w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ z dnia 29 listopada 2019 r. w sprawie warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie
Zgony według przyczyn w 2020 roku	Umieralność i zgony według przyczyn w 2020 roku, https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/statystyka-przyczyn-zgonow/umieralnosc-i-zgony-wedlug-przyczyn-w-2020-roku,10,1.html (data dostępu: 30.05.2022 r.)
Zhang 2012	Zhang P, Brown MB, Bilik D, Ackermann RT, Li R, Herman WH. Health utility scores for people with type 2 diabetes in U.S. managed care health plans: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). <i>Diabetes Care</i> . 2012;35(11):2250-2256. doi:10.2337/dc11-2478
Zrubka 2019	Zrubka, Z., Golicki, D., Prevolnik-Rupel, V. et al. Towards a Central-Eastern European EQ-5D-3L population norm: comparing data from Hungarian, Polish and Slovenian population studies. <i>Eur J Health Econ</i> 20, 141–154 (2019). https://doi.org/10.1007/s10198-019-01071-0