



Veltassa[®] (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii

Analiza ekonomiczna

Warszawa, wrzesień 2023

Autorzy**Konsultacje**

Tomasz Macioch
Maciej Niewada

Dane kontaktowe

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

Zamawiający

Vifor Pharma Management Ltd
Flughofstrasse 61 / 8152 Glattbrugg / Switzerland

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	8
1.3.1 Podstawowa charakterystyka pacjenta	8
1.4 Typ analizy ekonomicznej	10
1.5 Perspektywa	10
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	11
1.6.1 Horyzont czasowy i długość cyklu	11
1.6.2 Dyskontowanie	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	11
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	12
2 Metodyka analizy	13
2.1 Ogólna charakterystyka	13
2.2 Opis modelu	14
2.3 Parametry kliniczne.....	21
2.3.1 Dane wejściowe.....	21
2.3.2 Częstość występowania hiperkaliemii.....	22
2.3.3 Ewolucja czynników ryzyka.....	23
2.3.4 Progresja PChN i ESRD	23
2.3.5 Progresja HF.....	24
2.3.6 Częstość zdarzeń.....	24
2.3.7 Czas trwania leczenia, przerwanie i ponowne leczenie	32
2.3.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	34
2.4 Użyteczności	35
2.4.1 Użyteczność wyjściowa zależna od wieku i płci	35
2.4.2 Użyteczność stanu zdrowia i wpływ powikłań	35
2.4.3 Dekrement użyteczności zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	36
2.4.4 Dekrement użyteczności związany z leczeniem	37
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty	37
2.5.1 Koszty stanu zdrowia i zdarzeń	37
2.5.2 Koszty terapii RAASi	38
2.5.3 Dodatkowe koszty medyczne według poziomów K ⁺	39

2.5.4	Koszty leczenia hiperkaliemii	39
2.5.5	Koszty patiromeru i SoC	40
2.5.6	Koszty zdarzeń niepożądanych.....	40
2.6	Dane wyjściowe modelu.....	40
2.6.1	Wyniki efektywności kosztowej.....	40
2.6.2	Graficzne wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości.....	41
2.6.3	Deterministyczna analiza wrażliwości	42
2.7	Zestawienie parametrów.....	44
2.8	Zakres analizy wrażliwości	45
2.8.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	45
2.8.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	48
2.9	Walidacja modelu	49
2.9.1	Walidacja wewnętrzna	49
2.9.2	Walidacja zewnętrzna.....	49
2.9.3	Walidacja konwergencji	55
3	Wyniki	57
3.1	Veltassa® vs SoC	57
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	57
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości.....	58
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	74
4	Ograniczenia	76
5	Dyskusja.....	77
6	Wnioski końcowe	78
Aneks 1. Dane dla hiperkaliemii		79
Aneks 2. Dane wejściowe dotyczące RAASI		81
Aneks 3. Seattle Heart Failure Model równanie ryzyka.....		83
Aneks 4. Wyprowadzenie wartości wejściowych użyteczności		85
Aneks 5. Wyprowadzenie wartości wejściowych kosztów		86
	Koszt zdarzenia zmiany dawkowania RAASI	86
	Koszty terapii RAASI	88
	Koszty zdarzeń hiperkaliemii.....	92
	Koszty RRT	93
	Koszt MACE.....	94
	Zmiana kosztów wywołana współczynnikiem inflacji	95
	Przeliczanie walut	96
Aneks 6. Uwagi dotyczące stosowania ilorazów szans i ilorazów ryzyka.....		97
Aneks 7A. Przegląd użyteczności - PChN		98
	Metodyka przeglądu	98

Wyniki przeglądu	98
Omówienie włączonych badań	103
Aneks 7B. Przegląd użyteczności - HF	105
Metodyka przeglądu	105
Wyniki przeglądu	105
Omówienie włączonych badań	108
Aneks 8. Przegląd analiz ekonomicznych	109
Metodyka przeglądu	109
Wyniki przeglądu	110
Omówienie włączonych badań i wnioski	113
Aneks 9. Zestawienie parametrów	117
Aneks 10. Omówienie załączonych plików MS Excel	120
Spis rysunków	121
Spis tabel	123
Bibliografia	126

Wykaz skrótów i akronimów

ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i>)
AE	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagonista receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin II receptor blocker</i>)
BRHR	podstawowe tętno spoczynkowe (ang. <i>basal resting heart rate</i>)
CEAC	krzywa akceptowalności opłacalności (ang. <i>cost-effectiveness acceptability curve</i>)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. <i>chronic kidney disease</i>)
DSA	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. <i>deterministic sensitivity analysis</i>)
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage renal disease</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HK	hiperkaliemia
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICER	przyrostowy współczynnik efektywności kosztów (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricle ejection fraction</i>)
MACE	poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
MRA	antagonista receptora mineralokortykoidowego (ang. <i>aldosterone receptor antagonists</i>)
n.d.	nie dotyczy
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PChN	przewlekła choroba nerek
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RAASI	inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. <i>renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors</i>)
RRT	terapia nerkozastępcza (ang. <i>renal replacement therapy</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SHFM	<i>Seattle Heart Failure Model</i>
SoC	standardowa terapia (ang. <i>standard of care</i>)
SPS	polistyrenosulfonian sodu (ang. <i>sodium polystyrene sulfonate</i>)
TLA	trzyliterowy akronim
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Veltassa® (patiromer wapniowy z sorbitolem) finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Veltassa®:

- Veltassa 8,4 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Metoda

Porównano koszty i konsekwencje leczenia Veltassa® oraz standardowej terapii (SoC). Dobór komparatora wynikał z rozważań przedstawionych w dokumencie analizy problemu decyzyjnego.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości patiromeru względem standardowej terapii), przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wpływ hiperkaliemii na jakość życia pacjentów.

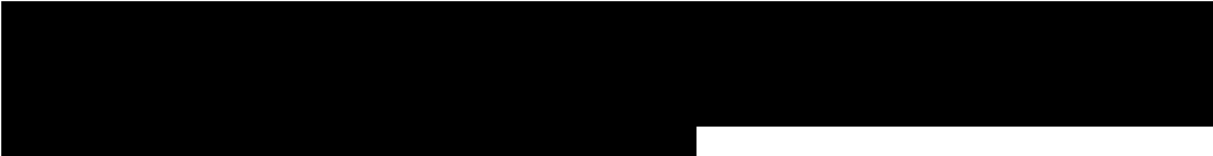
W ramach porównania ze standardową terapią wykorzystano udostępniony przez wnioskodawcę model zaimplementowany w programie MS Excel, obejmujący horyzont całego życia pacjenta. Model został opracowany jako model Markowa na poziomie kohorty w ustalonym czasie.

Model symuluje naturalną historię choroby u pacjentów z zaawansowaną PChN z i bez HF, przy użyciu standardowych metod klasyfikacji ciężkości i progresji choroby. Model spolonizowano w zakresie danych kosztowych, danych użyteczności jak i prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji.

Jako główne źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania OPAL-HK (badanie bezpośrednio porównujące patiromer z placebo). W zakresie wartości użyteczności w modelu jako główne źródło danych wykorzystano polskie dane w zakresie użyteczności zależnych od wieku i płci, które następnie mnożono przez wagi dla odpowiedniego stanu zdrowia i dekrement użyteczności dla zdarzenia. Koszty szacowano w oparciu o dane przekazane przez wnioskodawcę, dane z obwieszczenia MZ, dane sprzedażowe NFZ, statystyki NFZ, dane zawarte w Zarządzeniach Prezesa NFZ oraz dane literaturowe. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe.

Wyniki

Podsumowanie



1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Veltassa® finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek (PChN) w stadium 3b-5, u pacjentów stosujących inhibitory układu RAA (RAASi).

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Veltassa®:

- 8,4 mg × 30 saszetek.

1.2 Komparatory

Model może być wykorzystany do oceny zastosowania patiromeru (do doraźnej korekcji K⁺ i długotrwałej terapii podtrzymującej) w porównaniu z następującymi komparatorami:

- **Standard opieki (SoC):** doraźne postępowanie w celu korekcji K⁺ i interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania K⁺ (np. interwencja dietetyczna i modyfikacja przyjmowanych jednocześnie leków).

Należy zauważyć, że modelowanie SoC jest szczególnie trudne ze względu na znaczną niejednorodność związaną z patogenezą HK (hiperkaliemia), metodami korygowania i zarządzania poziomami K⁺ (w szczególności interwencje nefarmakologiczne i różne poziomy przestrzegania metod farmakologicznych) oraz reakcje pacjentów na takie interwencje.

1.3 Populacja

Docelową populacją pacjentów są dorośli z zaawansowaną PChN (stadium 3b-5), leczeni RAASi, którzy potencjalnie mają również HF (klasa czynnościowa I, II, III lub IV według *New York Heart Association* [NYHA]). Definicje zaawansowania dla PChN i HF są określone odpowiednio w Tab. 3 i Tab. 4.

1.3.1 Podstawowa charakterystyka pacjenta

W Tab. 1 wymieniono zmienne demograficzne i kliniczne opisujące modelowanych pacjentów na początku badania, wraz z domyślnymi danymi wejściowymi modelu i ich źródłami. Z wyjątkiem wieku, stosowania RAASi i progresji choroby związanej z PChN, HF i HK, wszystkie inne cechy pacjenta pozostają stałe w trakcie symulacji (tj. równe określonej wartości wyjściowej).

Podczas gdy niektóre cechy wyjściowe wpływają na przewidywane wyniki całej modelowanej kohorty, inne dotyczą tylko pewnych proporcji kohorty i wpływają na wyniki tylko przy zastosowaniu określonego podejścia do przewidywania częstości występowania zdarzeń. Na przykład:

- wiek wyjściowy jest zawsze istotny i może wpływać na przewidywane wyniki u wszystkich pacjentów;
- dane wejściowe dotyczące skurczowego ciśnienia krwi są wykorzystywane przez Seattle Heart Failure Model (SHFM) do przewidywania śmiertelności tylko u pacjentów z HF.

Średnie wartości zmiennych są zdefiniowane w odpowiednich arkuszach modelu, obok wartości błędu standardowego (SE). Tam, gdzie to możliwe, do zdefiniowania danych wejściowych w zakresie charakterystyki podstawowej wykorzystano dane z badania OPAL-HK. W przypadku braku odpowiednich danych z badania OPAL-HK, pozostałe dane wejściowe modelu oparto na wartościach zastępczych z badania PRAISE przedstawionych w SHFM oraz szacunkach populacji pochodzących z analizy wpływu na budżet [BIA Veltassa]. Dalsze szczegóły obliczeń odnoszących się do częstości występowania HK można znaleźć w Aneksie A.

Tab. 1 Dostępne charakterystyki wejściowe do opisanie modelowanej populacji pacjentów.

Podstawowa charakterystyka pacjenta	Średnia	SE	Źródło
Arkusze "Front End"			
██████████	████	██	██████████
Arkusze "Cohort Initialisation"			
██████████	████	██	██████████
██████████	████	██	
██████████	████	██	██████████
████	████	██	
████	████	██	██████████
████	████	██	
████	████	██	██████████
████████████████	████	██	
████████████████	████	██	██████████
████████████████	████	██	
██████████	████	██	██████████
██████████	████	██	
Arkusze "Clinical Inputs"			
██████████	████	██	██████████
██████████	████	██	
██████████████	████	██	██████████
██████████████	████	██	
██████████████	████	██	██████████
██████████████	████	██	
██████████████	████	██	██████████
██████████████	████	██	
██████████	████	██	██████████
██████████	████	██	

Podstawowa charakterystyka pacjenta	Średnia	SE	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* ze względu na brak SE przyjęto 10% zmienność parametru

ACE - enzym konwertujący angiotensynę; ARB - bloker receptora angiotensyny II; BICD - dwukomorowy wszczepialny kardiowerter-defibrylator; BMI - wskaźnik masy ciała; PChN - przewlekła choroba nerek; CPRD – Clinical Practice Research Datalink; ICD - wszczepialny kardiowerter-defibrylator; HF - niewydolność serca; K⁺ - potas; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe; NYHA - New York Heart Association; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SHFM – Seattle Heart Failure Model

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia skorygowanych o jakość (QALY) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICUR) oraz analizę efektywności kosztów, w której wyniki mierzono w zyskanych latach życia (LYG) i przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER). Wybór takich strategii wynika ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść patiromeru względem SoC pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych, takich jak: odsetek pacjentów nadal przyjmujących spironolakton; kumulatywna dawka i czas trwania ekspozycji na spironolakton, zmiana poziomu potasu w surowicy czy częstości występowania hiperkaliemii. [AEK Veltassa]

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika również z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany, tj. hiperkaliemia. Choroba ma znaczny wpływ na jakość życia i niesie niebezpieczeństwo długotrwałych powikłań, takich jak osłabienie lub porażenie mięśni szkieletowych, osłabienie odruchów ścięgniastych, zaburzenia rytmu serca (bradykardia, asystolia, migotanie komór), zmniejszenie objętości wyrzutowej serca, zmiany w EKG, zaburzenia czucia (parestezje) oraz zaburzenia świadomości (splątanie). Hiperkaliemia zwiększa również ryzyko progresji do schyłkowej niewydolności nerek i konieczności leczenia nerkozastępczego. [APD Veltassa]

1.5 Perspektywa

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

Model domyślnie uwzględnia bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej i skutki zdrowotne z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej. Model został uzupełniony kosztami i użytecznościami wybranymi dla środowiska polskiego (jeśli dostępne są dane). W przypadkach, w których nie można było zidentyfikować wiarygodnych danych polskich, zastosowano odpowiednie wartości pierwotne - brytyjskie lub irlandzkie (takie, jakie są w przypadku wyników i z odpowiednim przeliczeniem walut w przypadku kosztów).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

1.6.1 Horyzont czasowy i długość cyklu

Przewlekła choroba nerek i niewydolność serca to przewlekłe i postępujące choroby związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu. W związku z tym model obejmuje horyzont życia (do 80 lat) zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Przyjęto miesięczny cykl analizy. Zgodnie z tabelami życia populacji zakłada się, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu 101. roku życia.

1.6.2 Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe są stosowane do wszystkich naliczonych kosztów i świadczeń zdrowotnych. Do kosztów i korzyści stosuje się wartości domyślne - 3,5% dla korzyści i 5% dla kosztów. [AOTMiT 2016] Stopy dyskontowe mogą być modyfikowane przez użytkownika.

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

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

Analogiczny wzór zastosowano do efektów zdrowotnych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Veltassa®, 8,4 mg × 30 saszetek.

[REDACTED]

Wnioskowana jest refundacja patiromeru w leczeniu hiperkaliemii w ramach refundacji aptecznej:

[REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 2. Ceny Veltassa®.

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1.9 Ustalanie ceny progowej

Analiza progowa została przeprowadzona w celu oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Veltassa®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 175 926 PLN/QALY.

Ceny progowe szacowano w oparciu o wartości ICUR. Szczegółowy mechanizm wyznaczania cen progowych przedstawiono w arkuszu „Results Summary” w załączonym modelu ekonomicznym (Excel). [REDACTED]

[REDACTED]

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji.

Model został zaprojektowany w celu porównania pojedynczego ramienia leczenia (patiromer) z pojedynczym ramieniem kontrolnym (SoC) w docelowej populacji pacjentów. Model został opracowany jako model Markowa na poziomie kohorty w ustalonym czasie.

Model symuluje naturalną historię choroby u pacjentów z zaawansowaną PChN z i bez HF, przy użyciu standardowych metod klasyfikacji ciężkości i progresji choroby. Częstość występowania hiperkaliemii jest modelowana na podstawie tego, czy pacjenci otrzymują terapię RAASi, z możliwością dostosowania do leczenia. Następnie stosowanie RAASi, poziomy K^+ oraz postęp choroby PChN i HF są powiązane z ryzykiem zdarzeń śmiertelnych i niezakończonych zgonem. Wartość alternatywnych strategii leczenia można uchwycić za pomocą modelowanych różnic w:

- zdarzeniach niepożądanych (AE) i profilach przerwania leczenia,
- wskaźnikach zaprzestania/zmniejszania dawki RAASi,
- występowania zdarzeń hiperkaliemii.

Tam, gdzie to możliwe, do zdefiniowania danych wejściowych w zakresie charakterystyki podstawowej wykorzystano dane z badania OPAL-HK. W przypadku braku odpowiednich danych z badania OPAL-HK, pozostałe dane wejściowe modelu oparto na wartościach zastępczych z badania PRAISE przedstawionych w SHFM oraz szacunkach populacji pochodzących z analizy wpływu na budżet [BIA Veltassa 2022].

Model jest obsługiwany głównie za pomocą jednego arkusza roboczego („Front End”). Z poziomu „Front End” można przeprowadzić trzy rodzaje analizy: analizę wartości średnich, probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) lub deterministyczną analizę wrażliwości (DSA). W analizie wartości średnich kohorta pacjentów jest symulowana przy użyciu pojedynczego zestawu danych wejściowych modelu (średni przypadek bazowy). W PSA kohorta pacjentów jest symulowana przy użyciu wielu zestawów próbkowanych danych wejściowych modelu, a wyniki są uśredniane w powtarzanych symulacjach. W DSA pojedyncza kohorta pacjentów jest symulowana przy użyciu alternatywnych danych wejściowych modelu (indywidualne lub grupowe zmiany parametrów), a wyniki są porównywane z wynikami analizy podstawowej.

Model został opracowany i zaimplementowany w Microsoft Excel 2016 i jest kompatybilny z wersjami Microsoft Excel 2007 i nowszymi. Ustawienia modelu i parametry wejściowe są początkowo określone w arkuszach programu Excel, a stratyfikacja jest dokonywana na podstawie typu ustawień i danych wejściowych. Obliczenia modelu są wykonywane głównie przy użyciu procedur opracowanych w języku Visual Basic for Applications (VBA).

2.2 Opis modelu

Przewlekła choroba nerek i niewydolność serca to przewlekłe i postępujące choroby związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Model, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych, obejmuje horyzont życia (do 80 lat). Przyjęto miesięczny cykl i zgodnie z tabelami życia populacji, zakłada się, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu 101. roku życia.

Model domyślnie uwzględnia bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej i skutki zdrowotne z perspektywy płatnika opieki zdrowotnej. Model został opracowany dla populacji irlandzkiej i uzupełniony kosztami i użytecznościami wybranymi dla populacji polskiej. W przypadkach, w których nie można było zidentyfikować wiarygodnych danych polskich, zastosowano odpowiednie wartości irlandzkie lub brytyjskie (z odpowiednim przeliczeniem walut w przypadku kosztów).

Roczne stopy dyskontowe są stosowane do wszystkich naliczonych kosztów i świadczeń zdrowotnych. Do kosztów stosuje się wartość domyślną 5%, a do efektów - 3,5%. Wysokość stóp dyskontowych jest zgodna z wytycznymi AOTMiT. Stopy dyskontowe mogą być modyfikowane przez użytkownika.

Model może być wykorzystany do oceny zastosowania patiromeru (do doraźnej korekcji poziomu K^+ we krwi i długotrwałej terapii podtrzymującej) w porównaniu z następującymi komparatorami:

- standard opieki (SoC): doraźne postępowanie w celu korekcji poziomu K^+ we krwi i interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania stałego poziomu K^+ (np. interwencja dietetyczna i modyfikacja przyjmowanych jednocześnie leków).

Należy zauważyć, że modelowanie SoC jest szczególnie trudne ze względu na znaczną niejednorodność związaną z patogenezą hiperkaliemii, metodami korygowania i zarządzania poziomami K^+ (w szczególności interwencje nefarmakologiczne i różne poziomy przestrzegania metod farmakologicznych) oraz reakcje pacjentów na takie interwencje.

Docelową populacją pacjentów są dorośli z zaawansowaną PChN (PChN stadium 3b-5), którzy potencjalnie mają również HF (klasa czynnościowa I, II, III lub IV według New York Heart Association [NYHA]), leczeni RAASi na początku badania. Definicje zaawansowania dla PChN i HF są określone odpowiednio w Tab. 3 i Tab. 4.

Tab. 3 Stadia PChN - definicja.

Stadia PChN	Dolna granica eGFR	Górna granica eGFR
3	≥ 30 ml/min/1,73m ²	< 60 ml/min/1,73m ²
4	≥ 15 ml/min/1,73m ²	< 30 ml/min/1,73m ²
5	≥ 0 ml/min/1,73m ²	< 15 ml/min/1,73m ²

PChN - przewlekła choroba nerek, eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

Tab. 4 Klasyfikacja HF - NYHA.

Klasyfikacja NYHA	Symptomy
I	Brak ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego zmęczenia, kołatania serca, duszności.
II	Niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej. Brak objawów w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, kołatanie serca, duszność.
III	Wyraźne ograniczenie aktywności fizycznej. Brak objawów w spoczynku. Mniejsza niż zwykła aktywność powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszność.
IV	Nieemożność wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez dyskomfortu. Objawy niewydolności serca w spoczynku. W przypadku podjęcia jakiejkolwiek aktywności fizycznej dyskomfort wzrasta.

NYHA - New York Heart Association

Przedstawiony tutaj model wykorzystuje model Markowa przejścia między stanami (Rys. 1). Modele Markowa zakładają, że heterogeniczność między pacjentami może zostać uchwyciona przez zestaw jednorodnych stanów zdrowia. Modele Markowa mają tę zaletę, że są prostsze, a co za tym idzie, mają krótszy czas działania w porównaniu z indywidualnymi modelami na poziomie pacjenta. Istnieje historyczny precedens w modelowaniu progresji zarówno PChN, jak i HF w ramach modelu Markowa. Ponadto, biorąc pod uwagę przewidywaną niewielką różnicę w wynikach kosztów i korzyści, ważne jest, aby wyniki modelu były zbieżne. Z natury rzeczy modele Markowa służą do przewidywania jednoznacznego średniego wyniku, a zatem nie budzą obaw związanych z brakiem zbieżności probabilistycznej. Z drugiej strony, ponieważ symulacje na poziomie pacjenta zazwyczaj podlegają zmienności stochastycznej na poziomie pacjenta, konwergencja (szczególnie gdy różnice między grupami leczenia mogą być niewielkie) może być trudna do osiągnięcia bez przeprowadzenia bardzo dużej liczby symulacji.

W odniesieniu do struktury progresji choroby w bardziej ogólnym modelu, opracowany model opiera się na podobnym podejściu do poprzednich modeli hiperkaliemii, które opublikowano w szerszej literaturze i wykorzystano do oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii. Ekspercka walidacja kliniczna podejścia do modelowania choroby została podjęta w ramach procesu opracowywania modelu w poprzednich zgłoszeniach, dodatkowo potwierdzając proponowaną strukturę modelu.

Progresję pacjentów z PChN modeluje się poprzez przejście do bardziej zaawansowanych stadiów PChN i ostatecznie do schyłkowej niewydolności nerek (ESRD). Podobnie progresja pacjentów z HF jest modelowana poprzez przejścia między klasyfikacjami NYHA (I do IV). W przypadku pacjentów z PChN postęp przez etapy PChN jest śledzony aż do wystąpienia ESRD i rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT), po czym pacjenci są modelowani w stanach zdrowia - dializy i przeszczep.

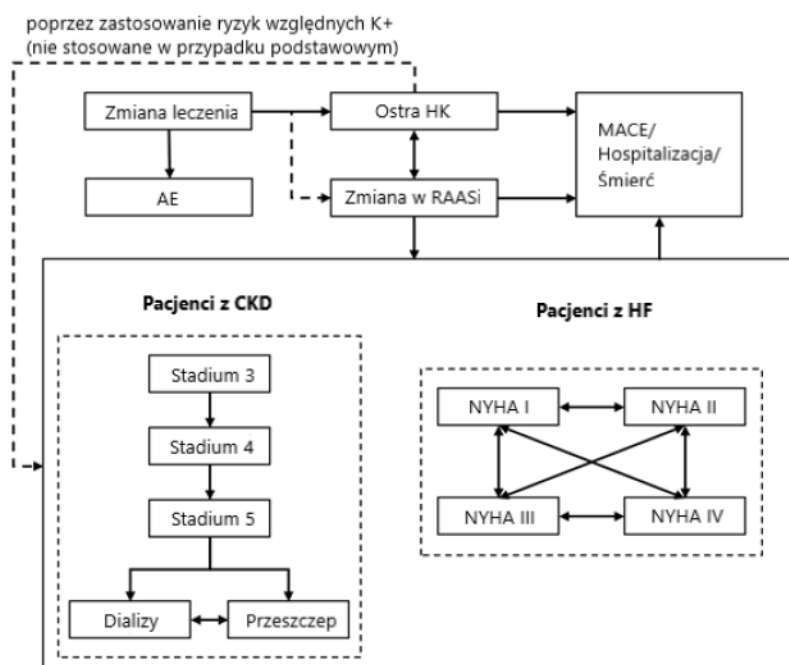
Wszyscy pacjenci uwzględnieni w tym modelu rozpoczynają od PChN, jednak niekoniecznie wszyscy pacjenci cierpią na HF. W związku z tym część pacjentów w modelu ma PChN bez HF, a pozostała część ma PChN z HF. PChN i HF są modelowane niezależnie, z progresją przez stany zdrowia w jednej chorobie, nie mającą wpływu na progresję przez stany zdrowia w drugiej chorobie, z wyjątkiem tych, które kończą się śmiercią. Jako założenie upraszczające przyjmuje się, że pacjenci bez HF na początku modelu nie rozwijają HF w modelowanym horyzoncie czasowym.

W miarę jak symulowana kohorta przechodzi przez model, sprawdzane są zdarzenia śmiertelne i niezakończone zgonem, których prawdopodobieństwo zaczerpnięte jest z opublikowanych badań. Modelowana częstość występowania hiperkaliemii jest zależna od leczenia, przy czym zdarzenia hiperkaliemii należą do jednej z trzech kategorii:

- $K^+ >5$ do $\leq 5,5$ mmol/l,
- $K^+ >5,5$ do ≤ 6 mmol/l,
- $K^+ >6$ mmol/l.

Podczas leczenia pacjenci mogą doświadczyć działań niepożądanych (AE) lub przerwać terapię patiromerem z powodu hiperkaliemii lub z innych powodów. Prawdopodobieństwo innych zdarzeń (w tym poważnych niepożądanych zdarzeń sercowych [MACE], hospitalizacji, zmian w stosowaniu RAASi i śmierci) może być modyfikowane przez częstość występowania hiperkaliemii, wśród innych czynników ryzyka.

Rys. 1 Schemat blokowy podsumowujący stany i zdarzenia zdrowotne modelu.



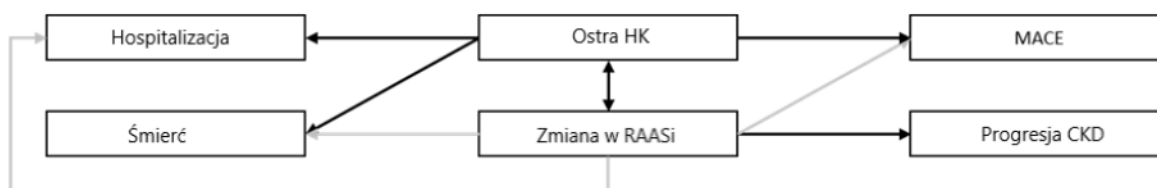
Aktualna wersja modelu ma na celu ocenę opłacalności produktu patiromer w zakresie korekcji i utrzymania prawidłowych poziomów K^+ u pacjentów z PChN. W module RRT (składającym się z dializ i stanów zdrowia po przeszczepie) wszyscy pacjenci są modelowani w ten sam sposób, tak aby nie rozróżniać wcześniejszego leczenia lub chorób współistniejących w odniesieniu do kosztów, użyteczności i przeżycia związanego z RRT.

Koszty i użyteczności (lub dekrementy użyteczności) są uwzględniane w zależności od stanu zdrowia, statusu leczenia i częstości występowania każdego zdarzenia. Pacjenci są modelowani aż do śmierci lub do osiągnięcia modelowanego horyzontu czasowego; po tym, jak wszystkie osoby przejdą przez model, proces się kończy i wszystkie istotne statystyki są prezentowane dla każdego modelowanego ramienia.

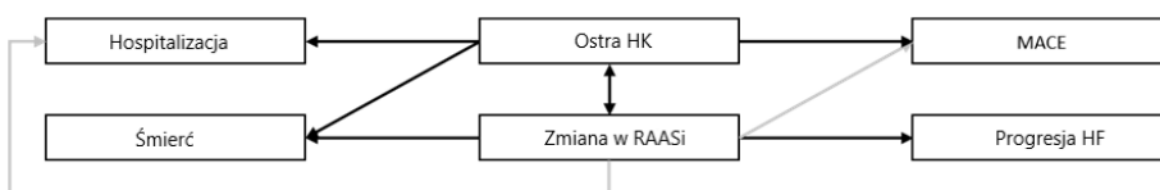
O częstości występowania zdarzeń niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem informuje publikowana literatura i równania ryzyka. Rys. 2 i Rys. 3 ilustrują kluczowe modelowane zależności między hiperkaliemią a przewidywanymi zdarzeniami w populacjach PChN i HF. Nie przedstawiono zmian w leczeniu, które mogą być wywołane przez zdefiniowane przez użytkownika reguły podejmowania decyzji o leczeniu.

Modelowany wpływ stosowania RAASi na ryzyko zdarzeń można uchwycić jako czynnik binarny (tj. dowolny poziom stosowania vs niestosowanie) lub zgodnie z poziomem użytkowania RAASi (tj. optymalne stosowanie vs nieoptymalne stosowanie vs brak stosowania). Na Rys. 2 i Rys. 3 czarne strzałki wskazują ryzyko zdarzeń zmodyfikowane przez stosowanie RAASi wyrażone jako czynnik binarny, podczas gdy szare strzałki wskazują, że wpływ stosowania RAASi na ryzyko zdarzeń jest modelowany zgodnie z poziomem stosowania. Jak widać, istnieje niewiele dowodów opisujących skuteczność suboptymalnego stosowania RAASi w przypadku niektórych modelowanych zdarzeń. W przypadku takich zdarzeń (np. zgonu pacjentów z HF) Seattle Heart Failure Model (SHFM) rozróżnia jedynie obecność lub brak terapii RAASi. W przeciwieństwie do tego, ryzyko innych zdarzeń (np. zgonu pacjentów z PChN) zależy od ilorazów szans (OR), które są definiowane przez poziom stosowania RAASi.

Rys. 2 Modelowane zależności między poziomami K⁺ a wynikami w populacji PChN.



Rys. 3 Modelowane zależności między poziomami K⁺ a wynikami w populacji HF.



Jak wspomniano wcześniej, wartość alternatywnych strategii leczenia można uchwycić za pomocą modelowanych różnic w:

- zdarzeniach niepożądanych (AE) i profilach przerwania,
- wskaźnikach zaprzestania/zmniejszania dawki RAASi,
- występowaniu zdarzeń hiperkaliemii.

Modelowane są dwa ramiona terapii, ramię terapeutyczne (patiromer) i ramię kontrolne (SoC). Początkowo wartość każdego leczenia jest realizowana poprzez określenie

zdarzeń hiperkaliemii i współczynników przerwania/zmniejszenia dawki RAASi w pierwszym 3-miesięcznym okresie modelowanego horyzontu czasowego. Następnie, współczynniki zdarzeń hiperkaliemii i przerwania/zmniejszenia dawki RAASi są szacowane na podstawie opublikowanej literatury z możliwością określenia zależnego od leczenia ryzyka względnego w postaci ilorazu ryzyka zarówno dla zdarzeń hiperkaliemii, jak i przerwania/zmniejszenia dawki RAASi.

Zakłada się, że wszyscy pacjenci, którzy rozpoczęli badanie w ramieniu leczenia otrzymują patiromer przez jeden miesiąc. Pod koniec pierwszego miesiąca pacjenci są dzieleni na tych, którzy reagują i nie reagują na leczenie. Osoby, które zareagują na leczenie, nadal otrzymują patiromer i dalej ponoszą związane z tym ryzyko zdarzeń. Osoby, które nie reagują na patiromer, przestają otrzymywać ten lek i ponoszą ryzyko zdarzeń zgodne z SoC. Po 1. miesiącu lub po osiągnięciu określonego progu K^+ pacjenci otrzymujący patiromer mogą przerwać leczenie ze stałą miesięczną częstotliwością. Przykładowo, model ma elastyczność pozwalającą na zaprzestanie leczenia patiromerem u pacjentów, jeśli poziom potasu spadnie poniżej pewnego progu. Pod koniec pierwszego miesiąca przyjmuje się, że pacjenci, którzy przerywają leczenie patiromerem, są narażeni na ryzyko zdarzeń zgodne z ramieniem SoC.

Model jest również w stanie uchwycić wpływ powtórnego leczenia. Model umożliwia określenie konkretnego progu potasu w celu ponownego rozpoczęcia leczenia patiromerem, tak aby tylko pacjenci, którzy przekroczyli określony próg, mogli ponownie rozpocząć leczenie. Ponowne leczenie jest zgodne z uproszczoną wersją początkowej specyfikacji leczenia, w której w pierwszym miesiącu ponownego leczenia pacjenci są rozdzielani na podstawie wskaźnika odpowiedzi na leczenie i rozkładu stosowania RAASi, które zostały określone w pierwszym miesiącu początkowego leczenia - wskaźniki zdarzeń hiperkaliemii i wskaźniki przerwania/zmniejszenia dawki RAASi określone dla drugiego i trzeciego miesiąca leczenia początkowego nie są wykorzystywane do powtórnego leczenia.

Jak wspomniano wcześniej, przedstawiony tutaj model wykorzystuje ramy przejścia między stanami Markowa (Rys. 1). Wykorzystanie modelu Markowa dla tak skomplikowanego obszaru chorobowego, połączenie aspektów PChN, HF i hiperkaliemii wraz z leczeniem każdego z nich, wymaga stosunkowo istotnych ram obliczeniowych.

W związku z tym model został zaimplementowany głównie w języku VBA w celu ułatwienia interpretacji oraz uwzględnienia czasu wykonywania i rozmiaru pliku. Odtworzenie modelu za pomocą samej funkcji arkusza Excel, choć nie jest niemożliwe, wymagałoby znacznej liczby stanów zdrowia, kolumn „pomocniczych” i stanów tunelowych (ang. tunnel states), aby zarządzać skomplikowanym ruchem pacjentów. Taki wymóg spowodowałby, że model byłby wyjątkowo kłopotliwy i trudny do uruchomienia w rozsądnych ramach czasowych.

Model jest kontrolowany z arkuszy kalkulacyjnych Excel, z symulacjami zainicjowanymi z arkusza roboczego „Front End”. Następnie inicjowany jest „silnik” modelu zaprogramowany w VBA i symulowane są wyniki pacjentów w horyzoncie życia.

Tab. 5 zawiera krótki przewodnik po arkuszach modelu i ich zastosowaniu w kontekście ustawień modelu i parametrów wejściowych.

Tab. 5 Omówienie arkusza kalkulacyjnego programu Excel.

Nazwa arkusza	Zawartość arkusza
Overview	<ul style="list-style-type: none"> • krótki przegląd struktury i funkcjonalności modelu
Front End	<ul style="list-style-type: none"> • kluczowe ustawienia modelowania ekonomii zdrowia, w tym możliwość przeprowadzania różnych rodzajów analiz • kluczowe ustawienia analizy, w tym proporcje pacjentów z HF, ustawienia odnoszące się do względnego ryzyka zdarzeń K⁺ i modelowania zdarzeń oraz ustawienia przerwania leczenia i kosztów • przyciski nawigacyjne do innych arkuszy wejściowych
DSA Control	<ul style="list-style-type: none"> • ustawienia dotyczące każdej indywidualnej deterministycznej analizy wrażliwości i analizy scenariuszy • możliwość przeprowadzenia deterministycznej analizy wrażliwości i analizy scenariuszy
Cohort Initialisation	<ul style="list-style-type: none"> • wstępna dystrybucja pacjentów w kategoriach K⁺ • początkowa dystrybucja pacjentów w różnych stadiach PChN • wstępna dystrybucja pacjentów w stadiach HF • odsetek odpowiedzi ramienia patiromeru (miesiąc 1) • odstawienie RAASi i zmniejszanie dawki (miesiące 1-3; stratyfikowane według ramienia leczenia) • częstość występowania hiperkaliemii (miesiące 2-3; stratyfikowana według grupy leczenia)
Potassium	<ul style="list-style-type: none"> • roczny wskaźnik zapadalności na hiperkaliemię (miesiące 3+) • współczynnik ryzyka zachorowalności na hiperkaliemię dla pacjentów otrzymujących patiromer • iloraz szans wystąpienia hiperkaliemii u pacjentów otrzymujących terapię RAASi
Clinical Inputs	<ul style="list-style-type: none"> • zasady odstawiania i zaprzestania leczenia patiromerem • AE patiromeru • stosowanie RAASi (przerwanie, zmniejszanie dawki i ponowne rozpoczęcie; miesiące 3+) • progresja choroby PChN (w tym związek ze stosowaniem RAASi i poziomem potasu) • występowanie związanych z PChN MACE i hospitalizacji (w tym związek ze stosowaniem RAASi i poziomem potasu) • progresja choroby HF (w tym związek ze stosowaniem RAASi i poziomem potasu) • występowanie związanych z HF MACE i hospitalizacji (w tym związek ze stosowaniem RAASi i poziomem potasu)
Costs & Utilities	<ul style="list-style-type: none"> • użyteczności stanu zdrowia (PChN i HF) • dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami (dializa, przeszczep, MACE, hospitalizacja i hiperkaliemia) • leczenie i dekrement użyteczności AE • koszty stanu zdrowia (PChN i HF) • koszty hiperkaliemii • koszty zdarzenia (MACE, hospitalizacja i śmierć) • koszty ESRD (dializy i przeszczepu) • koszty AE

Nazwa arkusza	Zawartość arkusza
HF Risk Equations	<ul style="list-style-type: none"> współczynniki dla modelu Seattle Heart Failure
RAASi dose alterations	<ul style="list-style-type: none"> wykorzystanie zasobów i koszty związane z RAASi (zaprzesaniem, zmniejszaniem dawki i ponownym rozpoczęciem leczeniem)
RAASi breakdown	<ul style="list-style-type: none"> udział w rynku poszczególnych terapii RAASi i związane z nimi koszty
HK management	<ul style="list-style-type: none"> wykorzystanie zasobów i koszty związane ze zdarzeniami hiperkaliemii
Life Tables	<ul style="list-style-type: none"> szacunki śmiertelności w populacji ogólnej oszacowania użyteczności zależnej od wieku
Treatment - detailed results & Control - detail results	<ul style="list-style-type: none"> wyniki dla modelu Markowa (K⁺, PChN, HF, śmierć) wyniki występowania zdarzeń wyniki kosztów (z rabatem i bez rabatu) wyniki użyteczności (z rabatem i bez rabatu)
PSA Output	<ul style="list-style-type: none"> koszty, QALY i wyniki roku życia dla każdej symulacji PSA wyniki konwergencji PSA obliczenia CEAC
Results Summary	<ul style="list-style-type: none"> podsumowanie wyników wartości średnich wyniki efektywności kosztowej na poziomie pacjenta (z dyskontem i bez dyskonta) podział zdyskontowanych kosztów zdyskontowany podział QALY rozkład częstości występowania zdarzeń klinicznych
DSA Results	<ul style="list-style-type: none"> zdyskontowane wyniki opłacalności na poziomie pacjenta dla każdej deterministycznej analizy wrażliwości i analizy scenariuszy wykres tornado
PSA Results	<ul style="list-style-type: none"> podsumowanie wyników PSA wyniki efektywności kosztowej na poziomie pacjenta (z dyskontem i bez dyskonta) płaszczyzna opłacalności CEAC wykres konwergencji ICER
Dane kosztowe	<ul style="list-style-type: none"> dane dotyczące populacji polskiej
Dane sprzedażowe 2023	<ul style="list-style-type: none"> dane sprzedażowe NFZ za miesiąc styczeń-czerwiec 2023 dane sprzedażowe NFZ za miesiąc styczeń-maj 2023
Przeliczniki	<ul style="list-style-type: none"> przelicznik inflacji GUS przelicznik walut NBP
Ustawienia	<ul style="list-style-type: none"> ustawienia list rozwijanych

CEAC - krzywa akceptowalności opłacalności; PChN - przewlekła choroba nerek; DSA - deterministyczna analiza wrażliwości; HF - niewydolność serca; HK - hiperkaliemia; HR - współczynnik ryzyka; ICER - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe; OR - iloraz szans; QALY - rok życia skorygowany o jakość; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; GUS - Główny Urząd Statystyczny; NBP - Narodowy Bank Polski; NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Dane wejściowe

Przegląd danych wejściowych wykorzystanych do opisu odpowiedzi na leczenie, częstości występowania hiperkaliemii i odstawienia RAASi oraz zmniejszania dawki w ciągu pierwszych trzech miesięcy jest opisany w Tab. 6. Przegląd danych wejściowych wykorzystanych do opisu związanej z leczeniem hiperkaliemii oraz skutków odstawienia RAASi jest opisany w Tab. 7.

Tab. 6 Wpływ związanej z leczeniem hiperkaliemii i odstawieniem RAASi - miesiące 1-3.

Kod	Opis	Kategoria 1		Kategoria 2		Kategoria 3
		Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	
001	001.001	0	0	0	0	001
	001.002	0	0	0	0	
	001.003	0	0	0	0	
	001.004	0	0	0	0	
	001.005	0	0	0	0	
	001.006	0	0	0	0	
002	002.001	0	0	0	0	002
	002.002	0	0	0	0	
	002.003	0	0	0	0	
003	003.001	0	0	0	0	003
	003.002	0	0	0	0	
	003.003	0	0	0	0	
004	004.001	0	0	0	0	004
	004.002	0	0	0	0	
	004.003	0	0	0	0	

HK - hiperkaliemia; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy; SoC - standard opieki.

Uwagi: Zgodnie z protokołem badania wymagania kwalifikacyjne dla części B obejmowały wyjściowe wartości K⁺ w surowicy $\geq 5,5$ mmol/l oraz odpowiedź na patiromer. W przypadku części A tylko grupa dawkowania 2 miała początkową wartość K⁺ w surowicy od 5,5 do 6,5 mmol/l. Aby uzyskać spójne oszacowanie odpowiedzi, definiuje się ją tutaj jako odsetek pacjentów z grupy dawki 2, którzy zostali uznani za kwalifikujących się do części B i byli leczeni w części B (92) podzielony przez całkowitą liczbę pacjentów w tej grupie dla części A (151). Nie zastosowano alternatywnej definicji 107 pacjentów (kwalifikujących się i leczonych w części B) spośród 243 (populacja badana), ponieważ możliwe, że ta wartość zaniżyłaby odpowiedź; duży odsetek pacjentów w grupie dawki 1 (począwszy od K⁺ w surowicy 5,1 do 5,5 mmol/l) można uznać za reagujących na leczenie, ponieważ ich K⁺ w surowicy pod koniec części A wynosiło poniżej 5,1 mmol/l (normokaliemia), ale według protokołu badania, nie będą oni liczeni jako kwalifikujący się do części B.

Tab. 7 Wpływ związanej z leczeniem hiperkaliemii i odstawieniem RAASi - miesiące 4+.

Parametr	Średnia	SE	Źródło
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
OR zdarzeń HK (z RAASi w porównaniu z brakiem RAASi)			
Wszystkie progi HK	1,270	0,020	Home i in.
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

HK - hiperkaliemia; HR - współczynnik ryzyka; OR - iloraz szans; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy; SoC - standard opieki

*Wyniki Kaplana Meiera wskazywały na 43% ryzyko dla patiromeru i 92% dla SoC (0,43/0,92 = 0,467); wykorzystuje dane populacyjne $K^+ > 5,1$ mmol/l jako zamiennik dla $K^+ 5-5,5$ mmol/l w modelu

**Wyniki Kaplana Meiera wskazywały na 15% ryzyko dla patiromeru i 62% dla SoC (0,15/0,62 = 0,242); nie można odróżnić $K^+ 5,5-6$ mmol/l od $K^+ > 6$ mmol/l

2.3.2 Częstość występowania hiperkaliemii

W ciągu pierwszych trzech miesięcy modelowanego horyzontu czasowego zdarzenia hiperkaliemii są przewidywane zgodnie z danymi wejściowymi opisanymi w 2.3.1. Dla wszystkich kolejnych miesięcy publikowane roczne wskaźniki zdarzeń są wykorzystywane do modelowania częstości występowania hiperkaliemii. Te częstości zdarzeń mogą być modyfikowane przez współczynniki ryzyka odnoszące się do zmniejszonej (lub zwiększonej) częstości występowania u osób otrzymujących patiromer lub przez iloraz szans odnoszący się do prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń hiperkaliemii u osób otrzymujących lub nieleczonych RAASi.

Parametry wejściowe opisujące każdą z tych zmiennych można znaleźć w Tab. 8.

Tab. 8 Częstość występowania hiperkaliemii.

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Roczny wskaźnik hiperkaliemii			
HK: $K^+ > 5 - \leq 5,5$ mmol/l	0,1398	0,0140*	Home i in.; zdarzenia nawrotowe rozłożone zgodnie z początkowym zdarzeniem indeksowym
HK: $K^+ > 5,5 - \leq 6$ mmol/l	0,0110	0,0011*	
HK: $K^+ > 6$ mmol/l	0,0025	0,0003*	
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
OR zdarzeń HK			
Z RAASi w porównaniu z brakiem RAASi	1,27	0,02	Home i in.; Tabela 6 (zastosowanie ACEi)

HK - hiperkaliemia; HR - współczynnik ryzyka; OR - iloraz szans; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy; SoC - standard opieki; ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny

*SE przyjęto jako 10% średniej

2.3.3 Ewolucja czynników ryzyka

W trakcie symulacji można modelować zmiany w stosunku do stanu wejściowego dla następujących czynników ryzyka:

- wiek,
- stosowanie RAASi,
- klasa NYHA,
- stadium PChN.

Wiek jest zwiększany zgodnie z zegarem modelu (tj. postęp symulowanego czasu). Naturalną ewolucję PChN i HF modeluje się na podstawie prawdopodobieństw przejścia stanu zdrowia. Zmiany w stosowaniu RAASi są modelowane w oparciu o cykliczne prawdopodobieństwa przerwania leczenia i miareczkowania w dół stratyfikowane według statusu zdarzenia hiperkaliemii. Ponowne rozpoczęcie stosowania RAASi oraz reguły przerywania leczenia oparte o status zdarzenia hiperkaliemii mogą być również modelowane.

2.3.4 Progresja PChN i ESRD

Progresja przez stadia PChN i ESRD jest modelowana zgodnie z prawdopodobieństwem przejścia stanu zdrowia. Progresja przez etapy PChN i ESRD jest śledzona na podstawie prawdopodobieństw przejścia przedstawionych w Tab. 9. Tempo progresji do ESRD jest wyraźnie związane ze stosowaniem RAASi, a zatem istnieje możliwość zastosowania współczynnika ryzyka do wskaźników progresji z stadium PChN 3 do stadium 4 i od stadium PChN 4 do stadium 5 (ESRD) dla osób otrzymujących terapię RAASi.

Po rozpoczęciu RRT symulowani pacjenci są modelowani w module RRT. W tym module RRT dzieli się na stany zdrowia dializ i przeszczepu. Zmiany w sposobie opieki i częstość występowania powikłań związanych z dializą oraz śmiertelność są kontrolowane za pomocą parametrów wyszczególnionych w Tab. 9.

Tab. 9 Wejścia modelu sterujące inicjacją i zarządzaniem RRT (moduł RRT).

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia			
PChN stadium 3 do PChN stadium 4	1,660%	0,166%*	Nuijten i in.
PChN stadium 4 do PChN stadium 5	0,576%	0,058%*	
PChN stadium 5 do dializ	12,640%	1,614%*	Cooper i in.; czas do dializy 7,4 miesiąca przeliczony na współczynnik wykładniczy, a następnie na prawdopodobieństwo
PChN stadium 5 do przeszczepu	0,176%	0,018%*	NHSBT (Tabela 3.1 i Rysunek 3.12); Renal Registry - 8 th report (Tabela 5,5)
Dializy do przeszczepu	0,057%	0,006%*	NHSBT (Rysunek 3.13); UK Renal Registry - 23 rd report (Tabela 2.3); Renal Registry - 8 th report (Tabela 5.5)

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Dializy do śmierci	0,846%	0,085%*	UK Renal Registry - 23 rd report (Tabela 3.9)
Przeszczep do dializ (niewydolność przeszczepu)	0,193%	0,019%*	NHSBT (Tabela 6.1 i 6.2; ważone wartościami na rysunku 5.1); Karim i in.
Przeszczep do śmierci	0,323%	0,032%*	
Iloraz szans progresji PChN			
Leczeni RAASI: PChN stadium 3 do PChN stadium 4	0,61000	0,08163	Xie i in.
Leczeni RAASI: PChN stadium 4 do PChN stadium 5 (ESRD)	0,61000	0,08163	Xie i in.

eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; HF - niewydolność serca; NHSBT - NHS Blood and Transplant; RAASI - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy

*SE założono 10% średniej

2.3.5 Progresja HF

Zmiany w klasyfikacji NYHA są kontrolowane na podstawie prawdopodobieństw miesięcznych. Model umożliwia zastosowanie różnych prawdopodobieństw w zależności od wykorzystania RAASI (dowolne vs żadne); jednak zakłada się, że są one równe w przypadku braku odpowiednich źródeł danych (Tab. 10).

Tab. 10 Miesięczne prawdopodobieństwa zmian w klasyfikacji NYHA z i bez RAASI (dowolne zastosowanie) (Źródło: Yao i in.).

	Do				
		NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Z	NYHA I	0,7956	0,1245	0,0738	0,0061
	NYHA II	0,0710	0,8448	0,0765	0,0077
	NYHA III	0,0047	0,0893	0,8845	0,0216
	NYHA IV	0,0000	0,1064	0,1064	0,7872

NYHA - Nowojorskie Stowarzyszenie Kardiologiczne

Publikacja źródłowa nie zawierała wystarczających danych, aby wspierać pobieranie próbek parametrów z rozkładu Dirichleta; zatem parametry są próbkowane niezależnie z SE wyprowadzonym z liczby pacjentów informujących o prawdopodobieństwie przejścia (n=380)

2.3.6 Częstość zdarzeń

Tab. 11 podsumowuje podejście przyjęte do modelowania progresji choroby i zdarzeń niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem i/lub częstością występowania hiperkaliemii (tj. MACE, hospitalizacja, zmiany w stosowaniu RAASI i śmiertelność). Dane wykorzystane do opracowania modelowanej progresji choroby i częstości występowania zdarzeń pochodziły głównie z opublikowanej literatury.

Wyjściowe wskaźniki lub prawdopodobieństwa zdarzeń pochodziły z opublikowanej literatury dotyczącej chorób współistniejących z PChN/HF, tam gdzie było to możliwe; ta wyjściowa częstość/prawdopodobieństwo może być modyfikowana w zależności od stosowania RAASI i poziomów K⁺. W razie potrzeby oszacowane prawdopodobieństwo każdego zdarzenia jest konwertowane na odpowiednią długość cyklu (patrz Aneks F).

Częstość występowania zdarzeń u pacjentów z PChN i HF

U pacjentów z PChN i HF prawdopodobieństwo wystąpienia każdego zdarzenia (MACE, hospitalizacja, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia RAASI oraz śmiertelność) szacuje

się dla pacjenta z wyłącznie PChN i z wyłącznie HF, a następnie stosuje się wyższe z tych dwóch prawdopodobieństw. W przypadku braku odpowiednich prawdopodobieństw warunkowych metoda ta może prowadzić do niedoszacowania częstości występowania zdarzeń w populacji PChN i HF, ale jest uważana za najbardziej odpowiednie podejście (ze względu na jej konserwatywny charakter) w porównaniu z addytywnym lub multiplikatywnym ryzykiem zdarzeń.

Konkurencyjne ryzyko śmiertelności

Jeżeli prawdopodobieństwo zgonu opisane tablicami trwania życia kiedykolwiek przekroczy oszacowane prawdopodobieństwo zgonu na podstawie chorób współistniejących, stosowania RAASi i poziomu K^+ , zostanie zastosowane to prawdopodobieństwo.

Tab. 11 Podsumowanie metod zastosowanych do modelowania progresji choroby i zdarzeń.

Populacja	Zdarzenie	Wyjściowy wskaźnik zapadalności	Zmodyfikowane przez użycie RAASI?		Zmodyfikowane przez poziomy K*?	
PChN	Progresja	Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia	✓	Dowolny kontra żaden	*	Nie zidentyfikowano odpowiednich danych
	HK	Występowanie K ⁺ powyżej progu	✓	Dowolny kontra żaden	✓	Dowolny kontra żaden
	Przerwanie RAASI	Według poziomu dawki RAASI	✓✓	Zgodnie z definicją	✓	Według kategorii K*
	Zmniejszenie dawki RAASI	Według poziomu dawki RAASI	✓✓	Zgodnie z definicją	✓	Według kategorii K*
	MACE	Według stadium PChN**	✓✓	OR według dawki RAASI; IRR dowolny kontra żaden	✓	Według kategorii K*
	Hospitalizacja	Według stadium PChN	✓✓	Nie zidentyfikowano odpowiednich danych	✓	Według kategorii K*
	Śmiertelność*	Według stadium PChN	✓✓	OR według dawki RAASI; IRR dowolny kontra żaden	✓	Według kategorii K*
HF	Progresja	Miesięczne prawdopodobieństwo przejścia	✓	Nie zidentyfikowano odpowiednich danych	*	
	HK	Występowanie K ⁺ powyżej progu	✓	Dowolny kontra żaden	✓	Zgodnie z definicją
	Przerwanie RAASI	Według poziomu dawki RAASI	✓✓	Zgodnie z definicją	✓	Według kategorii K*
	Zmniejszenie dawki RAASI	Według poziomu dawki RAASI	✓✓	Zgodnie z definicją	✓	Według kategorii K*
	MACE	Według poziomu dawki RAASI	✓✓	Prawdopodobieństwo dla każdej dawki	✓	Według kategorii K*
	Hospitalizacja	Według kategorii K* w surowicy; CPRD	✓✓	OR według dawki RAASI	✓	Według kategorii K*
	Śmiertelność*	Według klasy NYHA i innych czynników ryzyka, Seattle Heart Failure Model (SHFM)	✓	Dowolny kontra żaden; Czynniki ryzyka w SHFM	✓	Według kategorii K*

PChN - przewlekła choroba nerek; CPRD – Clinical Practice Research Datalink; eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; HK - hiperkaliemia; HR - współczynnik ryzyka; IRR - współczynnik zapadalności, MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe; OR - iloraz szans; SHFM – Seattle Heart Failure Model

Funkcjonalność RAASI: ✓✓ = zmodyfikowana przez użycie RAASI i poziom dawki, ✓ = zmodyfikowana przez użycie RAASI (dowolne), * = brak funkcjonalności

Funkcjonalność K*: ✓ = funkcjonalność, * = brak funkcjonalności

Szare cieniowanie wskazuje zdarzenia/relacje, które nie są modelowane z powodu funkcjonalności (*) lub z powodu niedostatku zidentyfikowanych danych

Wyższe prawdopodobieństwo oparte na (A) współchorobowości, stosowaniu RAASI i poziomach K lub (B) tablicach trwania życia jest stosowane przez cały czas

**Zdarzenie sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej, niewydolności serca, udaru niedokrwinnego i choroby tętnic obwodowych

2.3.6.1 Dane wejściowe dotyczące ryzyka/prawdopodobieństwa dla PChN

Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu, odnoszące się do częstości występowania zdarzeń charakterystycznych dla pacjentów z PChN, przedstawiono w Tab. 12-Tab. 14. Zakłada się, że wyjściowe wskaźniki zdarzeń przedstawione w Tab. 12 reprezentują ryzyko związane z kategoriami referencyjnymi stosowanymi w badaniach raportujących współczynniki incydentów (IRR) i ilorazów szans (OR) (np. normokaliemia lub brak stosowania RAASi).

W odniesieniu do informowania o związku między używaniem RAASi a ryzykiem zdarzeń, model dopuszcza dwie opcje. Pierwsza opcja wykorzystuje ilorazy szans (Tab. 14) opublikowane przez Xie i in. i stratyfikuje według dawki RAASi (tj. maksymalna dawka RAASi, submaksymalna dawka RAASi i brak RAASi). Druga opcja wykorzystuje współczynniki zapadalności (Tab. 15) opublikowane przez Linde i in. i stratyfikuje według użycia RAASi (tj. RAASi i brak RAASi). Sugeruje się wykorzystywanie opcji Linde i in. w analizie podstawowej, ponieważ wyniki próbują skorygować inne czynniki zakłócające (np. wiek, hiperkaliemia itp.), a zatem są uważane za bardziej odpowiednie do stosowania z korektami związanymi z HK przedstawionymi w Tab. 13.

Tab. 12 Wyjściowe MACE, odsetek hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z PChN, według stadium PChN.

Średnia roczna częstość występowania zdarzeń (SE*)	Stadium PChN			Źródło
	3 [^]	4	5	
MACE	0,0478 (0,0012)	0,2180 (0,0132)	0,3660 (0,0450)	Go i in.
Hospitalizacja	0,2141 (0,0021)	0,8675 (0,0202)	1,4461 (0,0784)	
Śmierć (wszystkie przyczyny)	0,0157 (0,0007)	0,1136 (0,0094)	0,1414 (0,0313)	

PChN - przewlekła choroba nerek; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe.

*SE oszacowano na podstawie zdigitalizowanego wykresu przedstawiającego 95% przedziały ufności

**Zdarzenia sercowo-naczyniowe zdefiniowane w Go i in. jako hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej, niewydolności serca, udaru niedokrwinnego i choroby tętnic obwodowych

[^]Częstość zdarzeń w stadium 3 PChN uzyskana ze średniej ważonej stadium 3a i 3b PChN

Tab. 13 Współczynnik zapadalności (IRR) dla MACE, hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z PChN, według podgrupy K⁺.

Średnia IRR (SE*)	Podgrupa K ⁺				Źródło
	K ⁺ ≤5 mmol/l	K ⁺ >5 - ≤5,5 mmol/l	K ⁺ >5,5 - ≤6 mmol/l	K ⁺ >6 mmol/l	
MACE	1	1,010 (0,020)	1,120 (0,038)	1,880 (0,117)	Luo i in.
Hospitalizacja (PChN stadium 3)	1	1,070 (0,089)	1,230 (0,179)	1,910 (0,564)	
Hospitalizacja (PChN stadium 4)	1	1,000 (0,102)	1,340 (0,179)	3,650 (0,584)	
Hospitalizacja (PChN stadium 5)	1	1,000 (0,102)	1,340 (0,179)	3,650 (0,584)	
Śmierć (wszystkie przyczyny)	1	1,140 (0,056)	1,600 (0,130)	3,310 (0,464)	

PChN - przewlekła choroba nerek; eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe.

*SE oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności

Tab. 14 Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu odnoszące się do ryzyka zdarzeń u pacjentów z PChN (OR).

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Śmiertelność			
OR RAASI w porównaniu do braku RAASI	0,870	0,069*	Xie i in.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MACE**			
OR RAASI w porównaniu do braku RAASI	0,890	0,054*	Xie i in.
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalizacja			
OR RAASI w porównaniu do braku RAASI	1	0	Wartość zerowa; nie zidentyfikowano dowodów
OR sub-max RAASI w porównaniu do braku RAASI	1	0	Wartość zerowa; nie zidentyfikowano dowodów

PChN - przewlekła choroba nerek; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe; OR - iloraz szans; RAASI - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy

*SE oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności

**Składa się z zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i niewydolności serca, które zakończyły się lub nie prowadzi do zgonu; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub porównywalne definicje stosowane przez poszczególnych autorów w badaniach włączonych do metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez Xie i in.

Tab. 15 Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu dotyczące ryzyka zdarzeń u pacjentów z PChN (IRR).

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Śmiertelność			
IRR RAASI w porównaniu do braku RAASI	0,179†	0,069*	Linde i in.
MACE			
IRR RAASI w porównaniu do braku RAASI	0,621†	0,054*	Linde i in.
Hospitalizacja			
IRR RAASI w porównaniu do braku RAASI	1	0	Wartość zerowa; nie zidentyfikowano dowodów

PChN - przewlekła choroba nerek; IRR - współczynnik zapadalności; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe; RAASI - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy

*SE oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności

†Zakłada się, że stosowanie RAASI w dawce >50% w porównaniu z dawką <50% odzwierciedla RAASI w porównaniu z brakiem RAASI

2.3.6.2 Dane wejściowe dotyczące ryzyka/prawdopodobieństwa dla HF

Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu, odnoszące się do częstości występowania zdarzeń charakterystycznych dla pacjentów z HF, przedstawiono w Tab. 16-Tab. 17. Zakłada się, że wyjściowe wskaźniki zdarzeń przedstawione w Tab. 16 reprezentują ryzyko związane z kategoriami referencyjnymi stosowanymi w badaniach raportujących

współczynniki incydentów (IRR) i ilorazów szans (OR) (np. normokaliemia lub brak stosowania RAASi).

Tab. 16 Wejściowe wskaźniki MACE i prawdopodobieństwa hospitalizacji u pacjentów z HF.

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Roczny wskaźnik zdarzeń MACE			
██████████	██████	██████	██████████
RAASi max	0,1485	0,0030*	Linde i in.
RAASi sub-max	0,2904	0,0040*	
Miesięczne prawdopodobieństwo hospitalizacji			
NYHA I	0,0152	0,0015**	Ford i in.
NYHA II	0,0240	0,0024**	
NYHA III	0,0240	0,0024**	
NYHA IV	0,1540	0,0154**	

MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe; NYHA - stadium New York Heart Association; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy

*SE oszacowano na podstawie 95% przedziałów ufności

**SE przyjęto jako 10% średniej

Tab. 17 Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu odnoszące się do ryzyka zdarzeń u pacjentów z HF.

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Hospitalizacja			
OR RAASi w porównaniu do braku RAASi	0,670	0,033	Flather i in.
██████████	██████	██████	██████████

HF - niewydolność serca; OR - iloraz szans; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy

Seattle Heart Failure Model

Śmiertelność w populacji z HF jest modelowana poprzez wdrożenie SHFM: wielowymiarowego modelu Coxa dla przeżycia wśród pacjentów z HF. Oszacowania współczynników SHFM przedstawiono w Tab. 18. Zilustrowane obliczenie prawdopodobieństw zdarzeń przy użyciu SHFM przedstawiono w Aneksie C. Ponieważ stosowanie inhibitorów ACE i ARB są jednymi z czynników predykcyjnych SHFM, odsetek pacjentów stosujących RAASi, którzy są poddawani terapii ACE i ARB, został uwzględniony w charakterystyce wejściowej.

Tab. 18 SHFM dla przeżycia pacjentów z HF.

██████████	██████████		
	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████

[redacted]	[redacted]		
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ACE - enzym konwertujący angiotensynę; ARB - bloker receptora angiotensyny; BICD - dwukomorowy wszczepialny kardiowerter-defibrylator; NYHA - klasyfikacja New York Heart Association; ICD - implantowany kardiowerter-defibrylator
 *SE oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności lub przyjęto jako 10% średniej, gdy nie przedstawiono CI

Pozostałe modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu odnoszące się do częstości występowania zdarzeń specyficznych dla pacjentów z HF przedstawiono w Tab. 19. Zakłada się, że podstawowe prawdopodobieństwa zdarzeń uzyskane za pośrednictwem SHFM odnoszą się do ryzyka związanego z kategoriami odniesienia stosowanymi w badaniach raportujących współczynniki ryzyka (HR) i OR (np. normokaliemia lub brak stosowania RAASi).

Tab. 19 Współczynnik ryzyka śmiertelności (wszystkie przyczyny) u pacjentów z HF, według podgrupy K⁺.

Średni współczynnik ryzyka (SE*)	Podgrupa K ⁺				Źródło
	K ⁺ ≤5 mmol/l	K ⁺ >5 - ≤5,5 mmol/l	K ⁺ >5,5 - ≤6 mmol/l	K ⁺ >6 mmol/l	
Śmiertelność	1,55	2,00	5,60	5,60	Krogager i in.
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

SE - błąd standardowy
 Źródło raportowało śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z niewydolnością serca po zawale mięśnia sercowego stratyfikowaną według odstępów K⁺ (90-dniowa obserwacja).
 Skorygowane współczynniki śmiertelności odnoszą się do zachowawczego dostosowania współczynnika ryzyka (poprzez podzielenie przez 1,55), tak aby K⁺ 4,6-5,0 mmol/l było przypadkiem referencyjnym.
 *SE oszacowano na podstawie 95% przedziału ufności po dostosowaniu

2.3.6.3 Tablice trwania życia

Tabelice trwania życia są wykorzystywane do opisu umieralności z jakiegokolwiek przyczyny w populacji ogólnej, gdzie każdy wiersz zawiera prawdopodobieństwo, określające że osoba w wieku x umrze przed wiekiem x+1. Krajowe tablice trwania życia są zazwyczaj dostępne w tej formie lub podobnej do wieku 100 lat. Zakłada się, że po tym wieku osobniki nie

przetrwają dłużej; innymi słowy, modelowane osobniki, które przeżyły do 101. roku życia, umierają w następnym modelowanym cyklu (Tab. 20).

Tab. 20 Tablice trwania życia - Polska 2022r.

Wiek	Roczne prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety
65	0,025	0,011
66	0,027	0,012
67	0,029	0,013
...
98	0,313	0,304
99	0,329	0,323
100	0,344	0,341
101	1,00	1,00

Źródło: Trwanie życia w 2022 r.; Główny Urząd Statystyczny; Warszawa 2023 r.; ISSN 1507-1340

2.3.6.4 Odstawienie i zmniejszanie dawki RAASi

Wszyscy pacjenci uwzględnieni w modelu stosują RAASi i zakłada się, że otrzymują maksymalną dawkę. Model uwzględnia możliwość zmniejszenia dawki do submaksymalnej lub przerwania leczenia RAASi (z dowolnej dawki). Odsetek pacjentów nadal przyjmujących RAASi pod koniec pierwszego miesiąca można określić dla obu ramion. W ramieniu patiromeru ten odsetek dotyczy tylko tych, którzy uzyskali odpowiedź, przy czym zakłada się, że pozostali pacjenci otrzymują terapię RAASi zgodnie z ramieniem SoC.

Biorąc pod uwagę 8-tygodniowy czas trwania części B badania OPAL-HK, miesięczny odsetek pacjentów, którzy przegrali lub zmniejszyli dawki RAASi, można określić oddzielnie dla miesięcy od 2 do 3 w modelu. Następnie, począwszy od miesiąca 4, pacjenci przerywają leczenie RAASi lub zmniejszają ich dawkę na podstawie miesięcznych prawdopodobieństw pochodzących z opublikowanej literatury, gdzie odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę lub zaprzestano terapię, jest definiowany jako funkcja K^+ .

Aby odzwierciedlić nietrwały charakter tych zmian leczenia RAASi w praktyce klinicznej, można modelować powrót do maksymalnych dawek RAASi (zwiększanie dawki) dla odsetka pacjentów w każdym cyklu.

Tab. 21 przedstawia odsetek pacjentów, którzy przegrali lub zmniejszyli dawkę RAASi w każdym miesiącu po początkowym okresie próbnym (tj. w 4. miesiącu i później), wraz z odsetkiem pacjentów, którzy w konsekwencji mogą powrócić do maksymalnej dawki.

Tab. 21 Przerwanie RAASi, miareczkowanie w dół i miareczkowanie w górę, według kategorii K^+ .

Parametr; Średnia (SE)	Podgrupa K^+				Źródło
	$K^+ \leq 5$ mmol/l	$K^+ > 5 - \leq 5,5$ mmol/l	$K^+ > 5,5 - \leq 6$ mmol/l	$K^+ > 6$ mmol/l	
Zaprzestanie/zmniejszenie dawki*					
Miesięczne prawdopodobieństwo przerwania RAASi max (%)	2,600 (0,009)	3,029 (0,102)	4,547 (0,230)	10,000 (0,663)	Linde i in.

Parametr; Średnia (SE)	Podgrupa K ⁺				Źródło
	K ⁺ ≤5 mmol/l	K ⁺ >5 - ≤5,5 mmol/l	K ⁺ >5,5 - ≤6 mmol/l	K ⁺ >6 mmol/l	
Miesięczne prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki RAASi max (%)	1,800 (0,026)	2,617 (0,102)	5,306 (0,230)	8,900 (0,638)	
Miesięczne prawdopodobieństwo przerwania RAASi sub-max (%)	2,600 (0,009)	3,029 (0,102)	4,547 (0,230)	10,000 (0,663)	
Powrót do maksymalnej dawki RAASi					
Miesięczny odsetek osób powracających do maksymalnej dawki RAASi po odstawieniu (%)**			3,511 (0,351)		Linde i in.

RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE - błąd standardowy

*Pełne wyprowadzenie opisane dalej w Aneksie B

** Na podstawie średniego czasu 867,02 dni spędzonych na przerwaniu (w przeliczeniu na stopę wykładniczą, a następnie na prawdopodobieństwo miesięczne); SE oszacowano jako 10% średniej

2.3.7 Czas trwania leczenia, przerwanie i ponowne leczenie

Modelowani pacjenci otrzymują leczenie (patiromer) od początku symulacji, aż do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń:

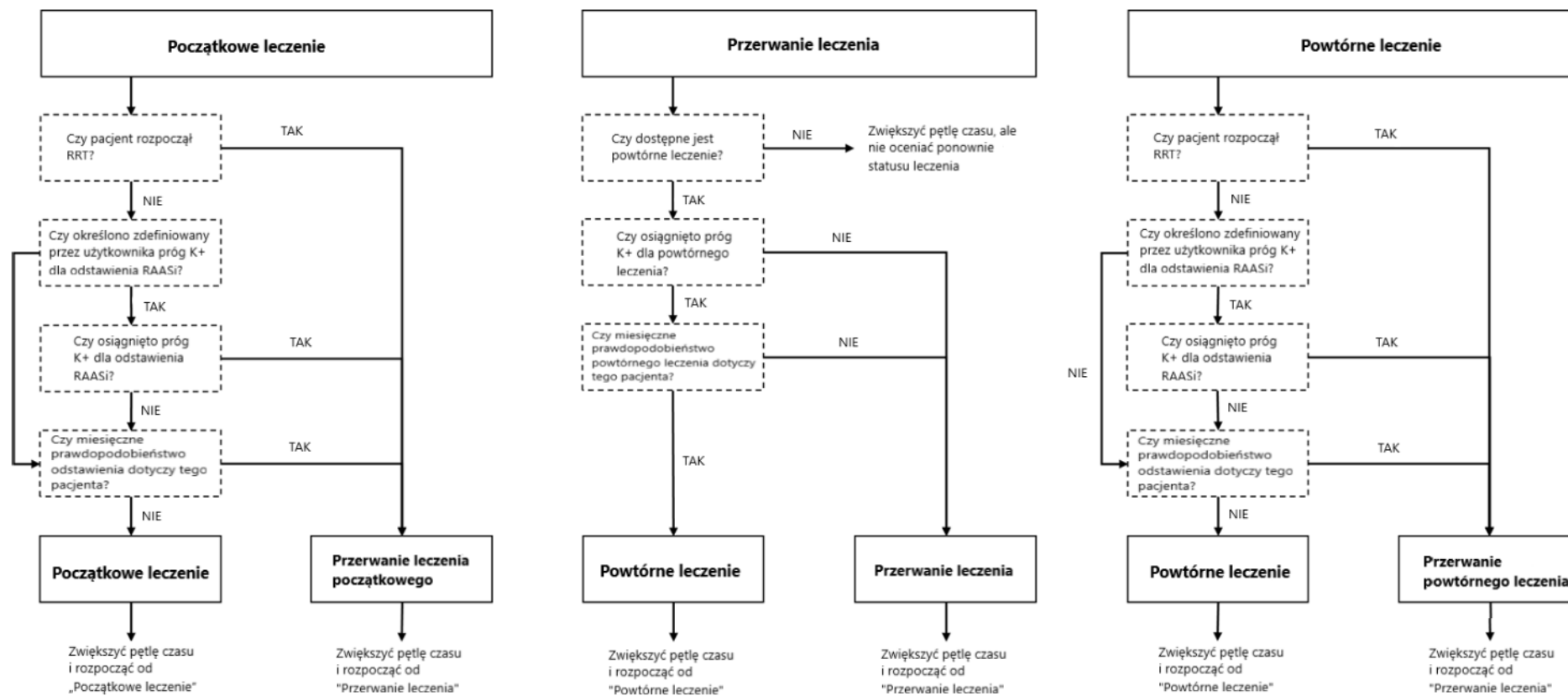
- A. pacjent osiąga ESRD i rozpoczyna RRT;
- B. modelowany poziom K⁺ spada poniżej zdefiniowanego przez użytkownika dopuszczalnego zakresu przerwania leczenia;
- C. zaprzestanie z innych przyczyn, określone miesięcznym prawdopodobieństwem zaprzestania.

Po przerwaniu leczenia z jakiegokolwiek powodu, pacjenci ponoszą ryzyko hiperkaliemii i RAASi przerwania/zmniejszenia dawki zgodnie z ramieniem SoC. Leczenie SoC nie może zostać przerwane.

Model umożliwia symulację powtórnego leczenia pacjentów, którzy zaprzestali leczenia patiromerem z powodów B lub C powyżej. Jeśli ta opcja jest włączona, powtórne leczenie jest inicjowane, gdy modelowany poziom K⁺ pacjenta osiągnie próg zdefiniowany przez użytkownika. Jeśli leczenie jest powtarzane, K⁺ jest modelowany zgodnie z profilem patiromeru określonym dla pierwszego miesiąca leczenia.

Rys. 4 przedstawia logiczny proces zastosowany w celu symulacji przerwania leczenia (patiromer) i powtórzenia leczenia (jeśli dotyczy).

Rys. 4 Algorytm przerwania i wznowienia leczenia (perspektywa indywidualnego pacjenta).



2.3.7.1 Progi K⁺ dla przerywania leczenia

Aby zasymulować przerywanie leczenia w odpowiedzi na różne poziomy K⁺, użytkownicy mogą określić niższy próg, przy którym należy odstawić patiromer. Pacjenci ze stężeniem K⁺ poniżej progu w danym cyklu przerywają leczenie. Ta opcja nie jest wykorzystywana w przypadku podstawowym, ale jest przewidziana do celów analizy scenariuszy. Biorąc pod uwagę stosunkowo niski odsetek incydentów hiperkaliemii, opcja ta prawdopodobnie nie wskazuje na praktykę kliniczną i powinna być stosowana z ostrożnością.

2.3.7.2 Próg K⁺ dla powtórnego leczenia

Jeśli opcja symulowania powtórnego leczenia jest włączona, pacjenci, którzy przegrali leczenie, mogą rozpocząć powtórne leczenie po pierwszym cyklu, jeśli ich wymodelowana wartość K⁺ osiągnie próg zdefiniowany przez użytkownika (przed rozpoczęciem RRT). Powtórne leczenie odpowiada początkowemu leczeniu patiromerem; jednak w uproszczonej formie stosuje się tylko wartości wejściowe odnoszące się do 1. miesiąca początkowego leczenia (tj. odpowiedź na leczenie po 1. miesiącu, status RAASi po 1. miesiącu i częstość zdarzeń hiperkaliemii w pierwszym miesiącu leczenia). Próg K⁺ dla powtórnego leczenia jest stosowany łącznie z wartością progową, tak że powtórne leczenie jest modelowane, jeśli K⁺ jest równy lub przekracza wartość progową.

Powtórne leczenie może wystąpić wielokrotnie. Liczba powtórných terapii jest rejestrowana i wyświetlana dla użytkowników.

2.3.7.3 Miesięczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia

Modelowani pacjenci mogą podlegać miesięcznemu prawdopodobieństwu przerywania leczenia. Miesięczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia patiromerem oszacowano na podstawie dostępnych danych, co podsumowano w Tab. 22. Ponieważ SoC obejmuje kombinację interwencji związanych ze stylem życia i rutynowego postępowania w hiperkaliemii, przyjmuje się, że prawdopodobieństwo przerywania SoC wynosi 0. W przypadku patiromeru roczne prawdopodobieństwo przerywania oszacowano na podstawie danych z rozszerzonej fazy OPAL-HK.

Tab. 22 Miesięczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia.

2.3.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

W modelu można modelować częstość występowania do dziesięciu zdarzeń niepożądanych (AE) dla patiromeru. Zdefiniowane przez użytkownika proporcje leczonej kohorty, która doświadcza każdego AE, są wykorzystywane do obliczenia średnich kosztów i dekrementów użyteczności związanych z AE. Użytkownicy mogą kontrolować, czy wpływ zdarzeń niepożądanych jest uwzględniony przez cały czas trwania leczenia patiromerem, czy jest ograniczony do pierwszego cyklu leczenia początkowego.

Biorąc pod uwagę niską częstość występowania i niską ciężkość AE obserwowanych w badaniu OPAL-HK, w warunkach domyślnych częstość występowania AE nie jest modelowana. W ramieniu SoC nie modelowano występowania zdarzeń niepożądanych.

2.4 Użyteczności

Wartości użyteczności związanej ze stanem zdrowia są wykorzystywane do scharakteryzowania jakości życia modelowanych pacjentów oraz do oszacowania lat życia skorygowanych o jakość (QALY).

Wartości użyteczności stanów zdrowia dla stanów zdrowia PChN i NYHA są wykorzystywane w modelu i są stosowane multiplikatywnie. Na przykład, u pacjenta w stadium 3 PChN i stadium II wg NYHA użyteczność jednego stanu zdrowia została pomnożona przez drugi.

W przeciwieństwie do tego, zdarzenia przejściowe, takie jak hiperkaliemia, hospitalizacja i MACE powodują dekrementy użyteczności w cyklu zachorowalności, które są liczone addytywnie.

2.4.1 Użyteczność wyjściowa zależna od wieku i płci

Wyjściową użyteczność można określić według wieku i płci (Tab. 23). Ta podstawowa użyteczność jest mnożona przez wagi dla odpowiedniego stanu zdrowia i dekrement użyteczności dla zdarzenia (jeśli dotyczy). Jeżeli nie jest wymagana korekta ze względu na wiek i płeć, wyjściowe wartości użyteczności można ustawić na wartość zerową, 1. W modelu zdefiniowano wartości użyteczności opracowane dla społeczeństwa Polskiego.

Tab. 23 Wyjściowa użyteczność określona przez wiek i płeć - wartości dla Polski.

Wiek	Wyjściowa użyteczność					
	Mężczyźni		Kobiety		Ogół	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
<25*	0,985	0,002	0,981	0,003	0,983	0,002
25-34	0,978	0,004	0,973	0,004	0,975	0,003
35-44	0,969	0,004	0,966	0,003	0,967	0,002
45-54	0,947	0,007	0,924	0,009	0,935	0,005
55-64	0,890	0,008	0,908	0,006	0,900	0,005
65-74	0,880	0,011	0,845	0,012	0,860	0,008
75+	0,780	0,022	0,749	0,016	0,760	0,013
Źródło	EQ-5D-5L index Polish population norms, 2021					

* Wiek 18-24 w raportowanych wartościach EuroQoL

2.4.2 Użyteczność stanu zdrowia i wpływ powikłań

Wartości użyteczności stanu zdrowia są stosowane multiplikatywnie do użyteczności bazowej i skalowane do bieżącej długości cyklu. Zdarzenia przejściowe są związane z dekrementem użyteczności, który jest stosowany addytywnie w cyklu zachorowalności. Uwagi przy stosowaniu wartości użyteczności są następujące:

- jeśli pacjent ma PChN i HF, stosuje się wagi użytkowe zarówno PChN, jak i NYHA,

- dekrementy użyteczności związane z hiperkaliemią, hospitalizacją i zdarzeniami MACE są stosowane tylko w cyklu zachorowalności (dla wszystkich cykli w całym modelowanym horyzoncie),
- po rozpoczęciu RRT, wagi użyteczności stanu zdrowia dializy i przeszczepu stosuje się do użyteczności wyjściowej, bez korekty ze względu na wcześniejszą HF.

Wartości użyteczności przyjęto za autorami modelu.

W Tab. 24 zestawiono wagi użyteczności stanu zdrowia według stadium PChN, dializy, przeszczepu i klasyfikacji NYHA oraz dekrementy użyteczności związane z hiperkaliemią, MACE lub zdarzeniami hospitalizacji i powikłaniami dializy.

Tab. 24 Użyteczności stanu zdrowia i dekrementy użyteczności zdarzeń.

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 3	0,870	0,034	Gorodetskaya i in.
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 4	0,850	0,029	Gorodetskaya i in.
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 5 (pre RRT)	0,570	0,057	Lee i in.
Użyteczność stanu zdrowia: Dializy	0,452	0,045 [§]	Lee i in.*
Użyteczność stanu zdrowia: Przeszczep	0,710	0,019	Lee i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA I	0,855	0,005	Göhler i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA II	0,771	0,005	Göhler i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA III	0,673	0,006	Göhler i in.
Użyteczność stanu zdrowia: NYHA IV	0,532	0,027	Göhler i in.
Dekrement użyteczności: zdarzenie HK	0,000	0,000	Założenie
Dekrement użyteczności: MACE	-0,050	0,040	Kent i in.
Dekrement użyteczności: Hospitalizacja	-0,024	0,007	Göhler i in.
Dekrement użyteczności: Komplikacje dializ	-0,060	0,006 [§]	NICE CG125, Sennfalt i in.

PChN - przewlekła choroba nerek; HF - niewydolność serca; HK - hiperkaliemia; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe; NYHA - New York Heart Association; SE - błąd standardowy

*Patrz Aneks 4, aby uzyskać informacje wykorzystywane do obliczenia użyteczności dla stanu zdrowia dializy

[§]Wartości SE przyjęto jako 10% średniej

2.4.3 Dekrement użyteczności zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Proporcje pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie każdego AE zostały wykorzystane w połączeniu z dekrementem użyteczności zdefiniowanym dla każdego AE, w celu obliczenia średniego dekrementu użyteczności AE związanego z leczeniem dla paciromeru. Obliczenie wykonywane jest w ramach symulacji, a dekrementy użyteczności są stosowane multiplikatywnie.

Średni dekrement użyteczności może być stosowany przez cały czas trwania leczenia (paciromer) lub ograniczony do pierwszego miesiąca początkowego leczenia paciromerem. W przypadku stosowania przez cały czas trwania leczenia, średni dekrement użyteczności związany z AE jest stosowany do każdego cyklu, w którym pacjent pozostaje na leczeniu. Alternatywnie, w przypadku ograniczenia do pierwszego miesiąca początkowego leczenia paciromerem, średni dekrement użyteczności związany z AE jest stosowany w celu

odzwierciedlenia 1-miesięcznego okresu aktywnego leczenia i stosowania na początku modelu.

Biorąc pod uwagę niską częstość występowania i niską ciężkość AE obserwowanych w badaniu OPAL-HK, w warunkach domyślnych częstość występowania AE nie jest modelowana; w związku z tym nie zdefiniowano żadnych wartości dekrementu użyteczności.

2.4.4 Dekrement użyteczności związany z leczeniem

Stały dekrement użyteczności związany z leczeniem można zastosować niezależnie od częstości występowania AE lub modelowanego poziomu K^* . Przy ustawieniach domyślnych nie zastosowano żadnego dekrementu użyteczności związanego z leczeniem.

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

Wszystkie koszty prezentowane są w polskich złotych (PLN). W miejscach wymagających przeliczenia wartości walut zastosowano aktualny kurs Narodowego Banku Polskiego (1 EUR = 4,4653 PLN).

Zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 5 czerwca 2023 r. w sprawie rekomendacji nr 54/2023 z dnia 31 maja 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,72 zł/pkt (współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych), 1,37 zł/pkt (współczynnik dla hemodializoterapii), 1,66 zł/pkt (współczynnik dla świadczeń nefrologicznych).

Współczynnik dla szpitalnych jednostek rozliczeniowych został przyjęty zgodnie z Raportem w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej w związku ze wzrostem najniższego wynagrodzenia wprowadzanym ustawą z dnia 26 maja 2022 r. o zmianie ustawy o sposobie ustalania najniższego wynagrodzenia zasadniczego niektórych pracowników zatrudnionych w podmiotach leczniczych oraz niektórych innych ustaw (Dz. U. z 2022 r. poz. 1352). Współczynniki dla hemodializoterapii oraz świadczeń nefrologicznych zostały obliczone na podstawie wyceny punktowej dla poszczególnych świadczeń w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2023 r..

2.5.1 Koszty stanu zdrowia i zdarzeń

Tab. 25 podsumowuje koszty bezpośrednie zastosowane do modelowanych stanów i zdarzeń zdrowotnych. Aneks E przedstawia dalsze szczegóły dotyczące wyprowadzenia wartości wejściowych kosztów. Koszty związane ze zdarzeniami hiperkaliemią są specyficzne dla leczenia i zostały szczegółowo opisane w oddzielnej sekcji.

Jeżeli w ciągu życia pacjenta może wystąpić więcej niż jedno zdarzenie (np. hospitalizacja lub MACE), jednakowa wartość kosztu została przypisana do zdarzeń początkowych i kolejnych.

Tab. 25 Koszty stanu zdrowia i zdarzeń.

Parametr	Średnia [PLN]	SE*	Źródło
Roczny koszt PChN 3	9 475,37	947,54	IRIDE 2018
Roczny koszt PChN 4	18 517,60	1 851,76	IRIDE 2018
Roczny koszt PChN 5 (pre-RRT)	24 349,28	2 434,93	IRIDE 2018
Roczny koszt dializ	80 870,99	8 087,10	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; KDOQI 2015
Koszt dostępu do dializy	4 981,84	498,18	Statystyki NFZ
Jednorazowy koszt powikłań dializy	5 891,00	589,10	
Jednorazowy koszt zabiegu przeszczepu	91 823,55	9 182,35	Statystyki NFZ; RA 2022; Zarządzenie Prezesa 2023
Jednorazowy koszt usługi transplantacji narządów	0	0	Zakłada się, że zostanie uwzględniony w kosztach procedury
Roczny koszt utrzymania przeszczepu	Perspektywa NFZ: 17 439,95 Perspektywa wspólna: 19 611,82	Perspektywa NFZ: 1 744,00 Perspektywa wspólna: 1 961,18	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; Obwieszczenie MZ 2023; RA 2022; Zalecenia POLTRANS 2010
NYHA I	9 270,52	927,05	Czech 2013; Współczynnik inflacji wyliczony z danych GUS na lata 2011-2022
NYHA II	7 219,73	721,97	
NYHA III	11 024,78	1 102,48	
NYHA IV	28 898,88	2 889,89	
Koszt zdarzenia: MACE	12 754,47	1 275,45	Statystyki NFZ
Koszt zdarzenia: Hospitalizacja	8 142,90	814,29	
Koszt zdarzenia: Śmierć	8 142,90	814,29	
Koszt zdarzenia: przerwanie RAASi	72,82	7,28	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023
Koszt zdarzenia: zmniejszenie dawki RAASi	109,23	10,92	
Koszt zdarzenia: powrót do max dawki RAASi	109,23	10,92	

PChN - przewlekła choroba nerek; MACE - poważne niepożądane zdarzenie sercowe; NYHA - New York Heart Association; RRT - terapia nerkozastępcza.

Dodatkowe informacje dotyczące zmian dawki RAASi znajdują się w odpowiednich tabelach w tym dokumencie.

Zobacz dodatkowe informacje w Aneksie E dotyczącym wyliczania kosztów

*Wartości SE przyjęły 10% średniej.

2.5.2 Koszty terapii RAASi

Koszty związane z trwającą terapią RAASi (ACE, ARB i/lub agonista receptora mineralokortykoidowego [MRA]) są stosowane na dwóch poziomach, odpowiadających poziomom „max” i „sub-max”. Roczne koszty dla dwóch kategorii pochodzą z serii danych wejściowych zdefiniowanych przez użytkownika, opisujących proporcje pacjentów otrzymujących każdą terapię i średnie dawki w ramach terapii optymalnej i suboptymalnej. Są one łączone z kosztami jednostkowymi na mg, aby uzyskać średnie ważone koszty na pacjenta otrzymującego terapię RAASi na każdym poziomie.

Tab. 26 podsumowuje roczne koszty RAASi, jak wyszczególniono w Aneksie E.

Tab. 26 Koszty związane ze stosowaniem RAASi.

Parametr	Średnia [PLN]		SE*		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Roczny koszt RAASi: Optymalna terapia (Max)	176,74	304,38	17,67	30,44	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ styczeń 2023; Dane sprzedażowe NFZ styczeń-maj 2023
Roczny koszt RAASi: Sub-optymalna terapia (Sub-max)	88,37	152,19	8,84	15,22	

SE - błąd standardowy

*SE przyjęto jako 10% średniej

2.5.3 Dodatkowe koszty medyczne według poziomów K⁺

Model uwzględnia zestaw kosztów, aby uchwycić wszelkie dodatkowe koszty związane z wykorzystaniem zasobów (np. opieka podstawowa, ambulatoryjna, kontakt w nagłych wypadkach itp.), które różnią się w zależności od poziomu K⁺ i nie są ujmowane w innym miejscu modelu. Tab. 27 przedstawia poziomy K⁺, dla których można zdefiniować roczne koszty.

Tab. 27 Roczne koszty opieki medycznej według poziomów K⁺.

Parametr	Średnia [PLN]	SE*	Źródło
Roczne koszty opieki medycznej; K ⁺ ≤5 mmol/l	0	0	Założenie o rozliczeniu w ramach innej kategorii kosztów
Roczne koszty opieki medycznej; K ⁺ 5,1 - 5,4 mmol/l	0	0	
Roczne koszty opieki medycznej; K ⁺ 5,5 - 5,9 mmol/l	0	0	
Roczne koszty opieki medycznej; K ⁺ ≥6,0 mmol/l	0	0	

SE - błąd standardowy

Zakłada się, że wszystkie istotne koszty są rozliczane przez koszty zastosowane w innym miejscu modelu (np. zdarzenia w hiperkaliemii, hospitalizacja, zmiany RAASi itp.), a zatem dane wejściowe modelu w zakresie opisanej kategorii są ustawione na zero.

2.5.4 Koszty leczenia hiperkaliemii

Koszty związane z leczeniem incydentów hiperkaliemii w fazie podtrzymującej zdefiniowano dla dwóch progów K⁺: K⁺ >5,5 do ≤6 mmol/l oraz K⁺ >6,0 mmol/l. Koszty te mogą być określane przez użytkownika w ramach modelu w oparciu o oczekiwane wykorzystanie zasobów dla hiperkaliemii na każdym poziomie.

Dane wejściowe dotyczące kosztów hiperkaliemii są podsumowane w Tab. 28.

Tab. 28 Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza utrzymania).

Parametr	Patiromer	SoC	Źródło
	Średnia (SE) [PLN]	Średnia (SE) [PLN]	
HK: K ⁺ >5,5 - ≤6,0 mmol/l	72,82 (7,28)	72,82 (7,28)	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023
HK: K ⁺ >6,0 mmol/l	2 843,16 (284,32)	2 843,16 (284,32)	Statystyki NFZ

HK - hiperkaliemia; SE - błąd standardowy; SoC - standardowa opieka

*SE przyjęto jako 10% średniej

2.5.5 Koszty patiromeru i SoC

Koszt leczenia patiromerem dzieli się na następujące składniki:

- dzienny koszt patiromeru,
- jednorazowy koszt powtórnego leczenia,
- jednorazowy koszt przerwania leczenia,
- bieżące miesięczne koszty zarządzania.

Koszty SoC są określone tylko dla komponentu „bieżące miesięczne koszty zarządzania”.

Tab. 29 podsumowuje sugerowane dane wejściowe kosztów, gdzie koszt patiromeru opiera się na dziennej dawce 8,4 g.

Tab. 29 Podsumowanie kosztów leczenia patiromerem i SoC.

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

2.5.6 Koszty zdarzeń niepożądanych

Udział pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie każdego AE oraz koszty przypisane do AE wykorzystano do obliczenia średniego kosztu AE związanego z leczeniem patiromerem. Dane wejściowe modelu są zdefiniowane jako miesięczny koszt AE, uzależniony od doświadczenia tego zdarzenia.

Koszty związane z AE mogą być stosowane przez cały czas trwania leczenia lub ograniczone do pierwszego miesiąca początkowego leczenia patiromerem. Biorąc pod uwagę niską częstość występowania i niską ciężkość AE obserwowanych w badaniu OPAL-HK, w warunkach domyślnych częstość występowania AE nie jest modelowana; w związku z tym nie określono tutaj kosztów AE.

2.6 Dane wyjściowe modelu

2.6.1 Wyniki efektywności kosztowej

Kluczowe wyniki symulacji są prezentowane w arkuszu „Results Summary” w przypadku analizy wartości średnich lub w arkuszu „PSA Results” w przypadku PSA. Wyniki zostały uśrednione ze wszystkich przebiegów symulacji, jeśli uruchomiono PSA.

Całkowite koszty, QALY i lata życia skumulowane w symulowanym horyzoncie są raportowane na jednego pacjenta dla każdego ramienia, wraz z różnicą między dwoma ramionami. Głównym wynikiem analizy jest uzyskany koszt na QALY, określane jako inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER). ICER jest obliczany jako koszt inkrementalny (koszt ramienia leczenia minus koszt ramienia kontrolnego) podzielony przez przyrost QALY (QALY ramienia leczenia minus QALY ramienia kontrolnego).

Przedstawiono również inkrementalny zysk netto (NMB) w oparciu o próg opłacalności (zdefiniowany w modelu w zakładce „Front End”). Dodatni przyrost NMB oznacza, że koszt ocenianej interwencji jest niższy niż wartość dodatkowych korzyści, jakie zapewnia. Ujemny inkrementalny zysk netto oznacza, że dodatkowy koszt interwencji jest wyższy niż wartość zapewnianej przez nią korzyści (tj. nie jest opłacalna przy określonym progu opłacalności).

2.6.2 Graficzne wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości

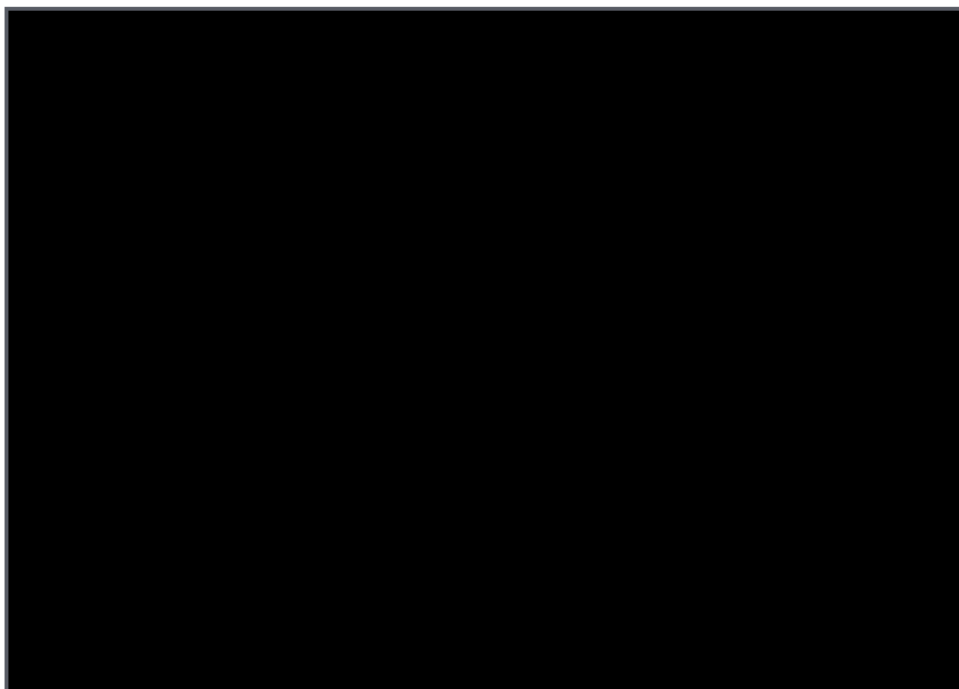
W arkuszu „PSA Results” podczas przeprowadzania symulacji PSA prezentowane są trzy graficzne dane wyjściowe: płaszczyzna opłacalności (wykres rozrzutu), krzywa akceptowalności (CEAC) i wykres konwergencji ICER. Wykres rozrzutu i krzywą opłacalności ze względu na wykorzystanie w ramach niniejszej analizy do prezentacji wyników, opisano w kolejnych sekcjach.

2.6.2.1 Wykres rozrzutu

Płaszczyzna opłacalności (lub wykres rozrzutu różnic kosztów i różnic QALY) pokazuje pary koszt-efekt (pary CE) oszacowane w każdym indywidualnym przebiegu modelu, w kategoriach kosztów inkrementalnych (oś y) i inkrementalnych QALY (oś x). Przykład przedstawiono na Rys. 5.

Umieszczenie i rozmieszczenie punktów na wykresie rozrzutu przedstawia opłacalność ramienia leczenia w stosunku do ramienia kontrolnego oraz poziom niepewności wokół tych wyników. Punkty wykreślone w kwadrancie północno-zachodnim reprezentują symulacje, w których leczenie było zdominowane przez ramię kontrolne, tj. leczenie poniosło zwiększone koszty i przyniosło mniejsze korzyści w porównaniu z technologią opcjonalną. Punkty wykreślone w kwadrancie południowo-wschodnim reprezentują symulacje, w których leczenie było strategią dominującą, tj. leczenie zapewniało większe korzyści przy niższych kosztach w porównaniu z technologią opcjonalną. Punkty wykreślone w kwadrantach północno-wschodnim i południowo-zachodnim mogą, ale nie muszą, być opłacalne w zależności od odpowiedniego progu opłacalności (WTP). W przypadku probabilistycznej analizy wrażliwości, przyjęto próg opłacalności o wartości 175 926 PLN/QALY zaczerpnięty z danych Głównego Urzędu Statystycznego. [GUS próg] Ten parametr jest przedstawiony jako szara linia (patrz Rys. 5). Jego wartość jest również parametrem modyfikowalnym przez użytkownika, pozwalającym na eksplorację alternatywnych progów.

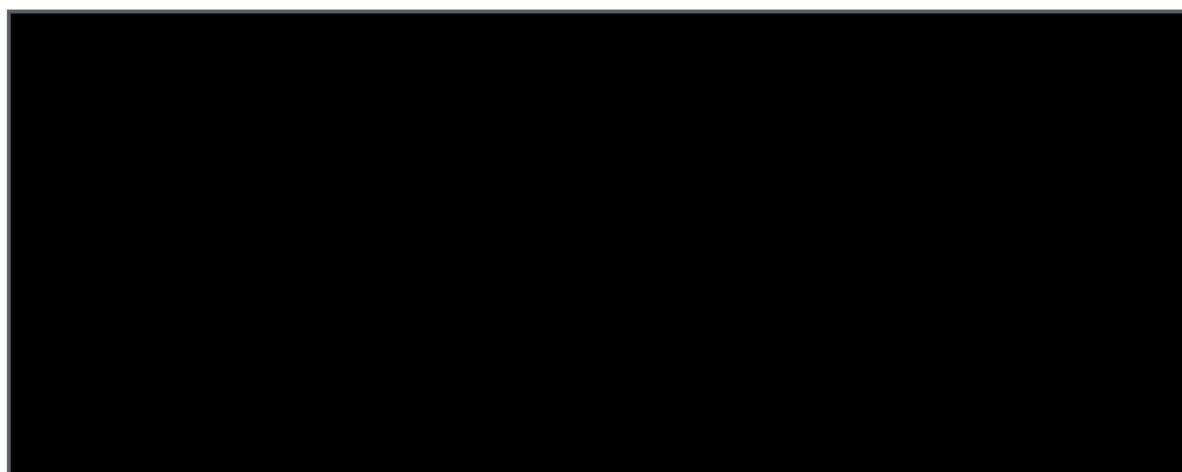
Rys. 5 Przykładowy wykres rozrzutu (opłacalności).



2.6.2.2 Krzywa akceptowalności (CEAC)

Pary koszt-efekt generowane w każdej iteracji testu PSA (każda kropka na wykresie rozrzutu koszt/QALY-różnica) odpowiadają oszacowaniu ICER. Wykres krzywej akceptowalności (CEAC) przedstawia odsetek replikacji symulacji, których oszacowanie ICER znajduje się po akceptowalnej stronie szeregu odpowiednich wskaźników pułapu (próg WTP). Przykład przedstawiono na Rys. 6.

Rys. 6 Przykładowa krzywa akceptowalności opłacalności (CEAC).



2.6.3 Deterministyczna analiza wrażliwości

Wyniki zarejestrowane w ramach DSA są przedstawione w arkuszu „DSA Results”. Wyniki efektywności kosztowej podsumowano w postaci wykresu tornado, który pokazuje wpływ

zmian parametrów testowanych w każdym scenariuszu w stosunku do średnich wyników dla scenariusza podstawowego (Rys. 7). Wszystkie scenariusze zawarte w aktualnym DSA są zawarte na wykresie tornado, który jest uporządkowany według wielkości odchylenia od ICER otrzymanego w ramach analizy podstawowej.

Scenariuszowa analiza wrażliwości przeprowadzana jest w modelu za pomocą złożonego makra. Analiza nie generuje ceny progowej dla poszczególnych scenariuszy. Ze względu na fakt, że obliczenia ceny progowej w ramach analizy podstawowej przeprowadzane są również za pomocą makra oraz na fakt złożoności obliczeń dla analizy scenariuszowej, w modelu odstąpiono od przedstawienia cen progowych dla scenariuszy analizy wrażliwości.

Rys. 7 Przykładowy wykres wyników deterministycznej analizy wrażliwości (Tornado).



2.7 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 9.

2.8 Zakres analizy wrażliwości

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

2.8.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- dyskontowanie;
- horyzont czasowy analizy;
- parametry z zakresu skuteczności leczenia;
- wartości użyteczności;
- parametry kosztowe.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 30 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 30. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Ramie, którego dotyczy analiza	Wartość/zakres w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
			Niższy	Wyższy	
A	Horyzont czasowy (lata)	Oba	5	15	Scenariusz podstawowy ± 5 lat
B	Dyskontowanie, koszty (%)	Oba	0%	0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMiT 2016
C	Dyskontowanie, efekty (%)	Oba	0%	0%	
D	Wejściowy wiek (lata)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
E	Odpowiedź na patiromer	Leczenie	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
F	Miesięczna proporcja max RAASi, które zostało przerwane: Miesiąc 2-3 (Część B)	Leczenie	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
G	Miesięczna proporcja max RAASi, które zostało przerwane: Miesiąc 2-3 (Część B)	Kontrola	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
H	Miesięczna proporcja max RAASi, w którym została zmniejszona dawka: Miesiąc 2-3 (Część B)	Kontrola	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
I	Miesięczna proporcja sub-max RAASi, które zostało przerwane: Miesiąc 2-3 (Część B)	Kontrola	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$

Scenariusz	Parametr	Ramie, którego dotyczy analiza	Wartość/zakres w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
			Niższy	Wyższy	
J	Przerwanie leczenia patiromerem	Leczenie	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
K	HR dla odstawienia max RAASI	Leczenie	0,03	0,11	Scenariusz podstawowy $\pm 5E$
L	HR dla zmniejszenia dawki max RAASI	Leczenie	0,90	1,10	Scenariusz podstawowy $\pm 5E$
M	HR dla odstawienia sub-max RAASI	Leczenie	0,03	0,11	Scenariusz podstawowy $\pm 5E$
N	HR ostrego zdarzenia hiperkaliemicznego: patiromer kontra SoC	Leczenie	0,50	1,00	Założenie Wnioskodawcy
O	Roczny współczynnik ostrej HK	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
P	OR zdarzenia ostrej HK (RAASI vs. Brak RAASI)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
R	Miesięczna proporcja max RAASI, które zostało przerwane	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
S	Miesięczna proporcja max RAASI, w którym została zmniejszona dawka	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
T	Miesięczna proporcja sub-max RAASI, które zostało przerwane	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
U	Miesięczny odsetek pacjentów powracających do max RAASI po odstawieniu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
W	Miesięczny odsetek pacjentów powracających do max RAASI po zmniejszeniu dawki	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
V	Miesięczne współczynniki przejścia pomiędzy stanami PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
X	OR progresji PChN stadium 3 do PChN stadium 4 u pacjentów przyjmujących RAASI	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
Y	OR progresji PChN stadium 4 do PChN stadium 5 u pacjentów przyjmujących RAASI	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
Z	Miesięczne współczynniki przejścia pomiędzy stanami ESRD	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AA	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu dializy	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AB	Roczne prawdopodobieństwo niepowodzenia przeszczepu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AC	Roczne prawdopodobieństwo zgonu z powodu przeszczepu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AD	Miesięczne prawdopodobieństwo powikłań dializy (ważone)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AE	Roczny wskaźnik zgonów (PChN stadia 3-4)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AF	Roczny wskaźnik MACE (PChN stadia 3-4)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AG	Roczny wskaźnik hospitalizacji (PChN stadia 3-4)	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AH	IRR śmierci związanej z poziomem potasu - populacja PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AI	IRR MACE związanej z poziomem potasu - populacja PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AJ	IRR hospitalizacji związanej z poziomem potasu - populacja PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$

Scenariusz	Parametr	Ramie, którego dotyczy analiza	Wartość/zakres w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
			Niższy	Wyższy	
AK	Miesięczne prawdopodobieństwo hospitalizacji	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AL	Roczny współczynnik MACE	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AM	HR śmierci związanej z poziomem potasu - populacja HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AN	IRR MACE związanej z poziomem potasu - populacja HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AO	IRR hospitalizacji związanej z poziomem potasu - populacja HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AP	Użyteczność stanu: PChN	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AR	Użyteczność stanu: HF	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AS	Dekrement użyteczności stanu: komplikacje dializ	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AT	Dekrement użyteczności stanu: MACE, w miesiącu zdarzenia	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AU	Dekrement użyteczności stanu: hospitalizacja, w miesiącu zdarzenia	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AW	Roczny koszt RAASI: maksymalne dawkowanie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AV	Roczny koszt RAASI: sub-maksymalne dawkowanie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AX	Koszt przerwania leczenia RAASI	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AY	Koszt zmniejszenia dawki RAASI	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
AZ	Koszt powrotu do maksymalnej dawki RAASI	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BA	Koszt zdarzenia: MACE	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BB	Koszt zdarzenia: hospitalizacja	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BC	Koszt zdarzenia: śmierć	Oba	7 329 PLN	8 957 PLN	Scenariusz podstawowy $\pm 5E$
BD	Koszt dostępu do dializ	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BE	Jednorazowy koszt powikłań dializy; ważne dla typu	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BF	Jednorazowy koszt zabiegu przeszczepu; ważona dla typu dawcy	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BG	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^* > 5,5$ do ≤ 6), ramie: leczenie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BH	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^* > 5,5$ do ≤ 6), ramie: kontrola	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BI	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^* > 6$), ramie: leczenie	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BJ	Koszt ostrego zdarzenia HK ($K^* > 6$), ramie: kontrola	Oba	90%	110%	Scenariusz podstawowy $\pm 10\%$
BK	Modelować niewydolność serca? (Podstawowy = Tak; Analiza wrażliwości = Nie)	Oba		Nie	

Scenariusz	Parametr	Ramie, którego dotyczy analiza	Wartość/zakres w analizie wrażliwości		Źródło danych, uzasadnienie zakresu
			Niższy	Wyższy	
BL	Czy zastosować wszystkie ryzyka względne inne niż związane z RAASI K? (Podstawowy = Tak; Analiza wrażliwości = Nie)	Oba		Nie	Parametry modyfikowalne przez użytkownika w arkuszu „Front End”
BM	Zdarzenia MACE (Podstawowy = włączony; Analiza wrażliwości = wyłączony)	Oba		Wyłączony	
BN	Zdarzenia hospitalizacji (Podstawowy = włączony; Analiza wrażliwości = wyłączony)	Oba		Wyłączony	
BO	Ponowne leczenie (Podstawowy = Tak; Analiza wrażliwości = Nie)	Oba		Nie	

RAASI - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); HK - hiperkaliemia; MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*)

2.8.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo (1000 powtórzeń, liczbę powtórzeń można modyfikować w komórce F7 w arkuszu „Front End”): wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICUR, obecnie 175 926 PLN/QALY).

W Tab. 31 zestawiono informacje o rozkładach wykorzystanych w probabilistycznej analizie wrażliwości. Dobór rozkładów do poszczególnych parametrów przyjęto za autorami modelu. W przypadku braku danych dotyczących zmienności parametrów, założono SE na poziomie 10% wartości wyjściowej. Dobór parametrów jest zgodny informacjami przedstawionymi w publikacji Briggs 2006, tj., żeby rozkład gamma stosować do kosztów, rozkład beta do parametrów których wartość mieści się w przedziale od 0 do 1 [Briggs 2006].

Tab. 31. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Rozkład	Parametr
---------	----------

Beta	Dane dotyczące kohorty początkowej tj. stężenie K ⁺ w surowicy, stadium PChN, stadium NYHA; dane kliniczne dotyczące pacjentów w ramieniu patiromeru oraz w ramieniu SoC; odsetek kobiet; etiologia niedokrwienności; dane dotyczące przyjmowanych leków; dane dotyczące AE; dane dotyczące kontynuowania/przerwania/wznowienia leczenia patiromerem; miesięczne prawdopodobieństwa zmian w terapii RAASI; miesięczne prawdopodobieństwa przejść między stanami; dane dotyczące miesięcznych prawdopodobieństw zdarzeń; dane dotyczące użyteczności i dekrementu użyteczności;
Gamma	Roczny współczynnik zdarzeń hiperkaliemii; HR zdarzenia hiperkaliemii; HR różnych opcji terapii RAASI; IRR i OR zdarzeń wg RAASI; roczne współczynniki zdarzeń; IRR zdarzeń w zależności od poziomu K ⁺ (wyjątkiem jest stan normokaliemii); HR śmierci dla HF wg poziomu K ⁺ (wyjątkiem jest stan normokaliemii); dane kosztowe
Normalny	OR zdarzenia hiperkaliemii; dawka diuretyków; wiek; frakcja wyrzutowa; parametry morfologii krwi; OR przejść między stadiami PChN wg RAASI; IRR zdarzeń w zależności dla stanu normokaliemii; HR śmierci dla HF dla stanu normokaliemii; dane wejściowe do modelu SHFM

PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); AE - działania niepożądane (ang. *adverse events*); RAASI - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*); HR - współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*); IRR - współczynnik zapadalności; OR - iloraz szans; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); SHFM - *Seattle Heart Failure Model*;

2.9 Walidacja modelu

2.9.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

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

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

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

2.9.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano 10 badań z zakresu efektywności praktycznej, w którym oceniano stosowanie patiromeru w populacji pacjentów hiperkaliemią [AEK Veltassa 2023].

W Tab. 32 przedstawiono opis zidentyfikowanych badań.

Analiza zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej potwierdza efektywność i bezpieczeństwo stosowania patiromeru w leczeniu hiperkaliemii u wnioskowanej populacji.

Tab. 32 Długoterminowe badania, w których uwzględniono pacjentów z hiperkaliemią stosujących patiromer.

Badanie	Opis	Wyniki
Ali 2020	<p>Analiza retrospektywna w parach z wykorzystaniem wskaźnika skłonności - porównanie danych z badania obserwacyjnego w oparciu o dane rejestrowe oraz badania RCT OPAL-HK</p> <p>Pacjenci do dopasowanej kohorty zostali wybrani z badania Salford Kidney Study (SKS). Jest to trwające prospektywne badanie obserwacyjne w Wielkiej Brytanii, do którego od 2002 r. rekrutuje się pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z PChN w stadium 3-5.</p> <p>Badanie Salford Kidney Study (SKS) w Wielkiej Brytanii dostarczyło dopasowaną kohortę. Po zastosowaniu kryteriów włączenia i wykluczenia z badania OPAL-HK pacjenci z poziomem potasu od 5,1 mmol/l do <6,5 mmol/l i którzy mieli następny pomiar 24-42 dni później zostali wybrani do analizy. Pacjenci zostali poddani dopasowaniu 1:1 z 243 pacjentami OPAL-HK przy użyciu dopasowania skłonności opartego na 6 zmiennych: wieku, płci, szacowanym współczynniku filtracji kłębuszkowej, cukrzycy, niewydolności serca i poziomie potasu. Wyniki badania zgodne z fazą leczenia OPAL-HK: średnia zmiana wyjściowego potasu i odsetek pacjentów ze stężeniem potasu od 3,8 do <5,1 mmol/l podczas obserwacji.</p>	<p>Badaniem objęto 87 precyzyjnie dobranych pacjentów. Średni czas obserwacji u 87 pacjentów z SKS wyniósł 31±5 dni. Wyjściowo dopasowani pacjenci mieli średni poziom potasu 5,5 ± 0,3 mmol/l. W czasie obserwacji średni poziom u pacjentów z SKS nie zmienił się, ale w grupie OPAL-HK wyniósł 4,5 ± 0,5 mmol/l (p < 0,001), średnia (±SE) zmiana -1,00 ± 0,06 mmol/l.</p> <p>Docelowy zakres od 3,8 do <5,1 mmol/l osiągnięto u 80% pacjentów z OPAL-HK w porównaniu z 0% w kohorcie SKS. Podjęto bardzo niewiele interwencji mających na celu zmniejszenie hiperkaliemii u pacjentów z SKS.</p> <p>Wykorzystując dane ze świata rzeczywistego jako dopasowane ramię kontrolne w pierwszej fazie badania OPAL-HK, podkreślamy potencjalną rolę patiromeru w obniżaniu poziomu potasu u pacjentów z PChN 3-4 otrzymujących inhibitory renina-angiotensyna-aldosteron.</p>
Cooney 2020	<p>Retrospektywny, obserwacyjny przegląd</p> <p>Weterani, którym przepisano jedną lub więcej dawek patiromeru między 10.2015 a 11.2019 w Veterans Affairs Northeast Ohio Hospital System (VANEOHS)</p> <p>Celem była ocena zmian w terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron, działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia patiromerem oraz monitorowanie stężenia potasu w surowicy. Charakterystyki przepisywania patiromeru, towarzyszące leki, charakterystyka laboratoryjna i działania niepożądane zostały zebrane dla każdego weterana w okresie badania. Charakterystyki wyjściowe są przedstawiane jako średnie; względną częstość wyników podaje się w procentach.</p>	<p>Do analizy włączono 69 weteranów z hiperkaliemią. Średni wiek wyniósł 70 lat, rasa afroamerykańska 29%, cukrzyca 90%, przewlekła choroba nerek 91%, ESRD wymagająca dializy 17% i niewydolność serca 36%. Najczęściej stosowana dawka patiromeru wynosiła 8,4 g dziennie (78%) przepisana na średnio 274 (SD: 3-1250) dni. 21% pacjentów miało powtórne badania laboratoryjne w ciągu 2 tygodni, a 54% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia patiromerem. 77% pacjentów osiągnęło normokaliemię (K< 5,0 meq/l) podczas pierwszego badania kontrolnego.</p> <p>Spośród 52 weteranów, którzy długotrwale stosowali patiromer, 22 (41%) przyjmowało inhibitory RAAS na początku badania; 15 (29%) weteranów utrzymało lub zwiększyło dawkę inhibitora RAAS w okresie badania. 28 (54%) przerwało leczenie patiromerem, a 7 (25%) weteranów zrobiło to z powodu dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego.</p> <p>W warunkach klinicznych w szpitalu Veteran's Affairs terapia patiromerem umożliwiła kontynuację stosowania inhibitorów RAAS i poprawiła poziom potasu w surowicy, ale była często przerywana z powodu działań niepożądanych.</p>

Badanie	Opis	Wyniki
Kovesdy 2019a	<p>Badanie obserwacyjne</p> <p>Amerkańscy weterani stosujący RAASi z hiperkaliemią, u których wdrożono leczenie redukujące poziom potasu w surowicy.</p> <p>Oceniano kontynuację stosowania inhibitora RAAS przy wykorzystaniu danych z bazy weteranów. Wśród pacjentów, którzy wyjściowo mieli za sobą 6 miesięcy nieprzerwanego stosowania RAASi, odsetek pacjentów kontynuujących stosowanie RAASi oceniano w 1., 3. i 6 miesiącu po pierwszym podaniu patiromeru lub SPS. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowo poziom potasu min. 5,1 mEq/l oraz niewydolność serca, cukrzycę lub PChN. Obserwacja kończyła się w momencie odstawienia lub zmiany leku wiążącego potas, zgonu lub po 6 miesiącach - zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze.</p>	<p>102 i 4410 pacjentów z hiperkaliemią stosujących nieprzerwanie przez 6 miesięcy RAASi rozpoczęło stosowanie odpowiednio patiromeru i SPS. Charakterystyka wyjściowa pacjentów kształtowała się następująco (PAT/SPS): średni wiek: 68/71 lat; rasa afroamerykańska: 27/17%; PChN: 98/60%; cukrzyca: 88/84%; niewydolność serca: 40/26%; eGFR 24/38 ml/min/1,73 m²; mediana K⁺: 5,7/5,7 mEq/l. Odsetek pacjentów nieprzerwanie stosujących patiromer wynosił 83% (85/102) w 1. miesiącu, 31,3% (32/102) w 3. miesiącu i 16% (16/102) w 6. miesiącu. U tych pacjentów odsetek kontynuujących RAASi wynosił 89,4% (76/85) w 1. miesiącu, 87,5% (28/32) w 3. miesiącu i 16% (16/102) w 6. miesiącu. Odsetek pacjentów nieprzerwanie stosujących SPS wynosił 23% (1100/4410) w 1. miesiącu, 2,7% (120/4410) w 3. miesiącu i <1% w 6. miesiącu. Spośród tych pacjentów, 92,1% (931/1011) kontynuowało RAASi w 1. miesiącu, 75% (90/120) w 3. miesiącu i 64,9% (24/37) w 6. miesiącu.</p> <p>Ponad 80% pacjentów nieprzerwanie stosujących patiromer kontynuowało stosowanie RAASi we wszystkich punktach czasowych (1., 3. i 6. miesiąc). W grupie SPS więcej niż 80% pacjentów kontynuowało terapię RAASi w 1. miesiącu i minimum 65% w 3. i 6. miesiącu. Analiza wskazuje, że długotrwałe stosowanie patiromeru może pozwolić znacznemu odsetkowi pacjentów na kontynuację terapii RAASi do 6. miesiąca.</p>
Kovesdy 2020	<p>Retrospektywne, obserwacyjne badanie kohortowe</p> <p>Amerkańscy weterani z hiperkaliemią.</p> <p>Korzystając z danych z Veterans Affairs Corporate Data Warehouse, weterani z hiperkaliemią (K⁺ ≥5,1 mmol/l) zostali uwzględnieni w badaniu (czas trwania badania: 1/2016-8/2018). Wszyscy pacjenci mieli niewydolność serca (HF), cukrzycę lub przewlekłą chorobę nerek (PChN). Wykluczono pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Efekty terapii oceniano w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia patiromerem: wykorzystanie patiromeru (na podstawie odsetka dni); zmiana stężenia K⁺ (przed i po inicjacji terapii); i kontynuacja RAASi.</p>	<p>Uwzględniono 288 weteranów z hiperkaliemią. Charakterystyki wyjściowe to: mediana wieku 70 lat, rasa afroamerykańska 24%, cukrzyca 83%, HF 32%, PChN 95%, mediana stężenia K⁺ 5,7 mmol/l. Po 1, 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji mediana dni stosowania leczenia dla patiromeru wyniosła odpowiednio 100%, 66% i 44%. Redukcja stężenia K⁺ po inicjacji patiromeru wyniosła średnio -1,0 mmol/l (p < 0,001). Po 3-6 miesiącach 71% pacjentów stosujących patiromer miało poziom K⁺ <5,1 mmol/l, a 95% miało K⁺ <5,5 mmol/l. Terapię RAASi kontynuowano u >80-90% pacjentów leczonych patiromerem.</p> <p>Wyniki dotyczące zastosowania w warunkach rzeczywistej praktyki sugerują, że patiromer jest stosowany w przewlekłym leczeniu hiperkaliemii. Klinicznie istotne zmniejszenie stężenia K⁺ obserwowano we wszystkich punktach czasowych badania. Skuteczne leczenie hiperkaliemii mogło przyczynić się do obserwowanego wysokiego odsetka kontynuacji terapii RAASi.</p>
Pecoits-Filho 2021a	<p>Retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Pacjenci z PChN wyłonieni na podstawie współczesnych (kwiecień 2018- październik 2020) danych uzyskanych od niemieckich uczestników badania CKD Outcomes and Practice Patterns Study (CKDopps).</p>	<p>Patiromer przepisano ≥2 pacjentom w 11 poradniach, 1 pacjentowi w 19 poradniach i zero pacjentów w 57 poradniach. Pacjenci, którym przepisano patiromer, mieli niższy eGFR (23,2 [15,8, 28,6] vs 36,9 [27,7, 46,3] ml/min) i wyższe wartości K w surowicy (5,6 [5,4, 6,1] vs 4,6 [4,3, 5,0] ml/min). Nie było większych różnic w zależności od stosowania patiromeru w innych cechach demograficznych, klinicznych i biochemicznych. Pomimo różnic w K w surowicy, stosowanie inhibitorów RAAS było podobne u osób stosujących patiromer (83%) i niestosujących (80%). 33% pacjentów stosujących patiromer przepisano polistyrenosulfonian (SPS) przed rozpoczęciem leczenia patiromerem. W wielu modelach regresji logistycznej (w tym K w surowicy, stadium PChN, płeć, wiek, przepisywanie RAASi, cukrzyca, choroba wieńcowa, niewydolność serca) stosowanie patiromeru było silnie związane z bardziej zaawansowanym stadium PChN (niezależnie od wysokiego K w surowicy), z ilorazem szans rozpoczęcia >3 dla stadium 4 lub 5 PChN w porównaniu do stadium 3. Wśród nowych użytkowników 90% pacjentów miało aktywne recepty po 30 dniach, a około połowa miała aktywną receptę po roku.</p>

Badanie	Opis	Wyniki
	<p>W okresie obserwacji zidentyfikowaliśmy 136 użytkowników patiromerów (116 z pasującym pomiarem K). Jako porównanie wykorzystano pacjentów z eGFR <60ml/min/1,73m² i stężeniem potasu w surowicy 4mEq/l, którzy nigdy nie rozpoczęli leczenia patiromerem podczas obserwacji. Wykorzystano najnowsze informacje laboratoryjne i dotyczące stosowania leków dostępne w okresie 6 miesięcy przed punktem początkowym, który został zdefiniowany jako pierwsze użycie patiromeru, 1 kwietnia 2018 r., lub wejście do badania PDOPPS. Mediana czasu między ostatnim pomiarem K_p a wartością wyjściową wyniosła 45 dni w przypadku osób nie stosujących patiromeru i 4 dni w przypadku osób stosujących patiromer. Modele regresji logistycznej zostały wykorzystane do zbadania powiązań między czynnikami pacjenta i czy pacjent był w grupie patiromeru, czy w grupie porównawczej. Czas leczenia patiromerem oszacowano za pomocą krzywej Kaplana-Meiera, cenzorując zgon, dializę, przeszczep lub utratę obserwacji.</p>	<p>Głównymi predyktorami inicjacji patiromeru były zaawansowane stadium PChN i hiperkaliemia. Decyzje dotyczące leczenia nie wydawały się być oparte na innych cechach pacjenta lub klinicznych. Patiromer był często przepisywany pacjentom już otrzymującym alternatywną terapię HK (SPS), co sugeruje stosowanie raczej w przypadku przewlekłej hiperkaliemii niż w odpowiedzi na ostre zdarzenie.</p>
Pecoits-Filho 2021b	<p>Obserwacyjne badanie RWE Pacjenci w stadium 3-5 PChN rozpoczynający terapię patiromerem wyselekcjonowani na podstawie danych z lat 2018-21 niemieckich uczestników badania wyników i wzorców postępowania w PChN (CKDopps). Czas trwania stosowania patiromeru oszacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera, począwszy od rozpoczęcia leczenia patiromerem i cenzorowania pod kątem zgonu, dializy, przeszczepu lub utraty z obserwacji. Stężenia K⁺ w surowicy są opisane jako średnia/mediana na początku badania oraz w zakresach 1-30, 31-90 i 91-180 dni podczas obserwacji, ograniczone do pacjentów utrzymujących terapię patiromerem.</p>	<p>Stosowanie patiromeru było ograniczone do 34 z 90 klinik. Zidentyfikowano 155 pacjentów stosujących patiromer, z czego 131 miało pomiar K⁺ na początku obserwacji, a 110 miało co najmniej jeden pomiar kontrolny. 79% pacjentów stosujących patiromer było w stadium 4/5 PChN. Duży odsetek (95%) pacjentów stosujących patiromer kontynuował leczenie przez ponad miesiąc, a 53% osób, które przeżyły, kontynuowało leczenie przez ponad rok. Średnie stężenia K⁺ w surowicy zmniejszyły się po rozpoczęciu leczenia patiromerem i pozostały stabilne w trakcie leczenia w okresie obserwacji (do 180 dni). U większości pacjentów nie obserwowano przerwania leczenia patiromerem przed upływem jednego roku od rozpoczęcia leczenia. Średnie poziomy K⁺ w surowicy były niższe po rozpoczęciu leczenia patiromerem i pozostawały stabilne w okresie obserwacji.</p>
Pollack 2022	<p>Badanie obserwacyjne W badaniu wykorzystano dane dotyczące z baz ochrony zdrowia w USA, aby opisać zastosowanie leku u pacjentów, którzy zrealizowali ambulatoryjną receptę na SPS, patiromer lub SZC w okresie od 1 stycznia 2019 r. do 30 czerwca 2020 r., bez wcześniejszej recepty dla tego leku w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Charakterystyka pacjentów i historia leczenia wiążącego potas zostały opisane na podstawie diagnoz i recept wystawionych w ciągu 12 miesięcy przed rozpoczęciem obserwacji. Obserwacje zostały opisane w odstępach 3-miesięcznych u pacjentów z dostępnymi danymi na końcu każdego odstępu.</p>	<p>Badana populacja obejmowała pacjentów, którzy otrzymali pierwszą receptę na leczenie redukujące poziom potasu: w przypadku 8314 pacjentów na SPS, w przypadku 5050 na patiromer i w przypadku 3005 na SZC. Obciążenie chorobami współwystępującymi było podobne wśród poszczególnych kohort, z wyjątkiem wyższej częstości występowania zaawansowanej PChN (stadium 4-5) wśród pacjentów leczonych patiromerem (56,7%) i SZC (50,7%) niż wśród pacjentów, którym przepisano SPS (32,7%). Wcześniejsze stosowanie innych leków wiążących potas w ciągu ostatnich 12 miesięcy było najczęstsze wśród pacjentów rozpoczynających leczenie SZC (28,9%), a następnie patiromerem (18,9%) i SPS (4,3%). Odsetek pacjentów, którzy występowali o kolejne recepty, był wyższy wśród pacjentów stosujących nowsze leki; Odpowiednio 41% i 50% pacjentów rozpoczynających terapię patiromerem i SZC zrealizowało kolejne recepty w ciągu 0-3, jak i 3-6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia, w porównaniu z 6% wśród pacjentów rozpoczynających SPS. Pacjenci leczeni nowszymi lekami wiążącymi potas w rutynowej opiece ambulatoryjnej kontynuują leczenie hiperkaliemii w większym stopniu niż pacjenci leczeni konwencjonalnymi lekami wiążącymi potas. Wyniki badania sugerują, że leki wiążące potas wypełniają ważną lukę w leczeniu podtrzymującym hiperkaliemii i mogą stanowić okazję do optymalizacji leczenia RAASI zgodnie z wytycznymi klinicznymi.</p>

Badanie	Opis	Wyniki
Rossignol 2021	<p>Retrospektywne badanie w oparciu o bazę danych Pacjenci, u których przepisywano patiromer w praktyce klinicznej.</p> <p>Dane dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu dotyczące, zebrane i zarejestrowane w globalnej bazie danych z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, zostały przeanalizowane za okres od stycznia 2016 do września 2019 roku. Wykorzystano usystematyzowane metody gromadzenia danych, takie jak program wsparcia pacjentów, jak i te nieusystematyzowane (tj. dobrowolnie zgłaszane przez pracowników służby zdrowia, pacjentów i właściwe organy na całym świecie). Skumulowany roczny wskaźnik śmiertelności (zdarzenia na 100 pacjentolat [PY]) dla okresu analizy na podstawie bazy danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii porównano ze wskaźnikiem uzyskanym w najdłuższym dotychczas badaniu klinicznym patiromeru (do 52 tygodni leczenia). W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych (% zdarzeń/100 PY) dla zdarzeń zebranych w globalnej bazie danych z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii porównano z częstością (% pacjentów ze zdarzeniem/pacjentów narażonych) zdarzeń zebranych w programie badań klinicznych (N = 666).</p>	<p>W ciągu 4 lat globalna baza danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii zawierała szacunkowo 45 000 PY (17 823 indywidualnych opisów przypadków i 38 109 zdarzeń niepożądanych), przy czym większość przypadków (95%) pochodziła z USA; > 85% pacjentów stosowało dawkę 8,4 g/dzień. W sumie zgłoszono 1214 zgonów, ze skumulowanym rocznym współczynnikiem śmiertelności wynoszącym 2,69/100 PY (w porównaniu z 5,70 zgonów/100 PY w 52-tygodniowym badaniu klinicznym). Wskaźniki globalnego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dla dwóch najczęstszych działań niepożądanych, zaparc i biegunki, wynosiły odpowiednio 6,90 i 3,48%. Odpowiednie częstości wyniosły 7,2 i 4,8% w programie badań klinicznych. Częstość zgłaszania działań niepożądanych związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w postaci zmniejszonego stężenia potasu we krwi wyniosła 0,45%; stężenie potasu w surowicy < 3,5 mmol/l zgłoszono u 4,7% pacjentów uczestniczących w programie badań klinicznych. W przypadku hipomagnezemu lub obniżonego stężenia magnezu we krwi, częstość zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu wyniosła odpowiednio 0,02 i 0,16% i obserwowano je odpowiednio u 5,3 i 0,8% pacjentów w programie badań klinicznych.</p> <p>Globalne dane z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii na przestrzeni 4 lat potwierdziły, że tolerancja i bezpieczeństwo patiromeru w praktyce klinicznej są przewidywalne i zgodne z danymi z badań klinicznych, bez żadnych dowodów na jakiegokolwiek nowe sygnały dotyczące bezpieczeństwa.</p>
Toto 2018	<p>Retrospektywne badanie w oparciu o bazę danych Pacjenci objęci opieką medyczną w warunkach rzeczywistych</p> <p>Zastosowanie patiromeru i SPS oceniano przy wykorzystaniu aptecznych danych receptowych z bazy ubezpieczeń medycznych z lat 2016-2017. Włączano pacjentów, którzy mieli co najmniej jedno podanie patiromeru/SPS. Datą początkową analizy była data pierwszego podania leku w czasie analizy. Wykluczano pacjentów, którzy nie mieli wyjściowego poziomu potasu co najmniej 5,0 mEq/l lub 6 miesięcy ciągłego ubezpieczenia. Obserwacja trwała do momentu wykluczenia z ubezpieczenia, zgonu, 31.12.2017 lub po upływie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia, zależnie od tego, które zdarzenie nastąpi pierwsze. Oceniano początkowy schemat dawkowania, odsetek pacjentów ze zmianą dawki i czas trwania terapii.</p>	<p>610 i 5556 pacjentów otrzymywało odpowiednio patiromer i SPS w czasie trwania badania. Charakterystyka pacjentów była następująca: mediana wieku: 74/75 lat; odsetek kobiet: 41/49%; dofinansowanie dla osób o niskich dochodach: 37/27%; PChN: 63/47%; HF: 18/24%. W 6. miesiącu po dacie rozpoczęcia analizy, 339 (56%)/3785 (68%) pacjentów otrzymujących odpowiednio patiromer i SPS pozostało niecenzorowanych. Początkowa dawka wynosiła 8,4 g (patiromer) i 15 g (SPS) odpowiednio u 95% i 71% pacjentów. Zwiększanie dawki patiromeru/SPS (<10%/<2%) i zmniejszanie (<2%/<1%) nie było częste. w 6. miesiącu ok. 30%/2% pacjentów pozostało ciągle stosujących patiromer/SPS.</p> <p>Wykazano większą tolerancję patiromeru, co może sugerować zalecenie patiromeru w przypadku długotrwałej terapii obniżającej poziom potasu.</p>
Toto 2019	<p>Badanie obserwacyjne RWE</p> <p>Pacjenci rozpoczynający leczenie patiromerem, SPS oraz pacjenci z hiperkaliemią, ale bez ekspozycji na substancję wiążącą K+ (NoKb)</p>	<p>Do badania włączono 610 pacjentów stosujących PAT, 5556 pacjentów stosujących SPS i 21 282 pacjentów NoKb. Po 6 miesiącach od rozpoczęcia obserwacji 106 pacjentów stosujących PAT, 69 pacjentów stosujących SPS i 12596 pacjentów NoKb było stale eksponowanych na leczenie i niecenzorowanych. Ogólnie średnia wieku wynosiła 75 lat, a 51% stanowili mężczyźni.</p> <p>Choroby współistniejące (wszystkie kohorty) obejmowały: PChN (48%), ESRD (3%), CHF (23%) i DM (47%). PAT wiązał się ze statystycznie istotnym zmniejszeniem (p<0,05) odsetka przyjęć pacjentów i wizyt na SOR. SPS wiązał się z nieistotnym zmniejszeniem odsetka przyjęć pacjentów i brakiem zmian w wizytach na SOR. W przeciwieństwie do tego, NoKb wiązało się ze znacznym wzrostem odsetka przyjęć pacjentów i wizyt na SOR (p<0,001).</p> <p>Po ciągłej ekspozycji pacjenci otrzymujący patiromer mieli najmniejsze prawdopodobieństwo hospitalizacji lub wizyty na SOR.</p>

Badanie	Opis	Wyniki
	<p>Pacjenci zostali zidentyfikowani w dużej, z narodowej bazie danych roszczeń z tytułu ubezpieczenia zdrowotnego, Optum Clinformatics Datamart, podczas dwuletniego okresu badania (1.01.2016 do 31.12.17). Datą rozpoczęcia obserwacji była data pierwszego podania leku obniżającego poziom K^+ lub pierwszej diagnozy hiperkaliemii. Wszyscy pacjenci mieli wyjściowy poziom K^+ w surowicy większy lub równy 5,0 mEq/l. Podczas obserwacji pacjenci stosujący PAT i SPS byli stale ekspozowani na odpowiedni czynnik wiążący K^+ - pacjenci z NoKb nie mieli wdrożonego leczenia obniżającego poziom K^+. Wyniki badania obejmowały: różnicę 6 miesięcy przed obserwacją vs 6 miesięcy po obserwacji w odsetku pacjentów wymagających hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym (SOR). Zmianę procentową przed i po rozpoczęciu obserwacji analizowano za pomocą testu statystycznego McNemara dla par danych nominalnych.</p>	

2.9.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano cztery analizy ekonomiczne, w których oceniano patiromer stosowany w populacji pacjentów z hiperkaliemią.

Dodatkowo zidentyfikowana została analiza na stronie agencji HTA CADTH, która wykazała, iż terapia hiperkaliemii przy użyciu patiromeru jest efektywna. CADTH wykazał ponadto wyższość patiromeru nad standardową terapią.

Szczegóły analiz przedstawiono w Tab. 33.

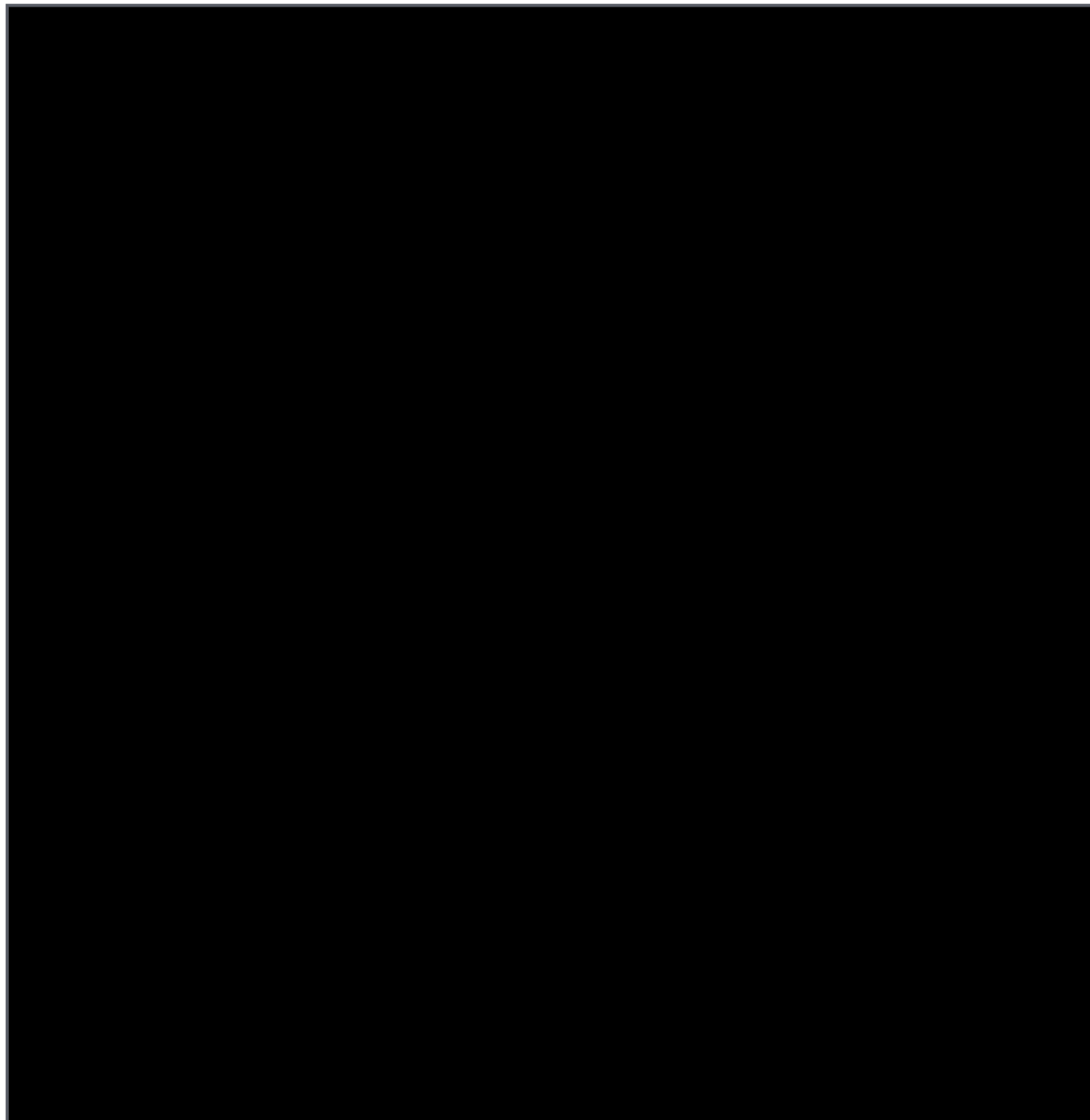


Tab. 33 Opis analiz ekonomicznych - walidacja konwergencji.

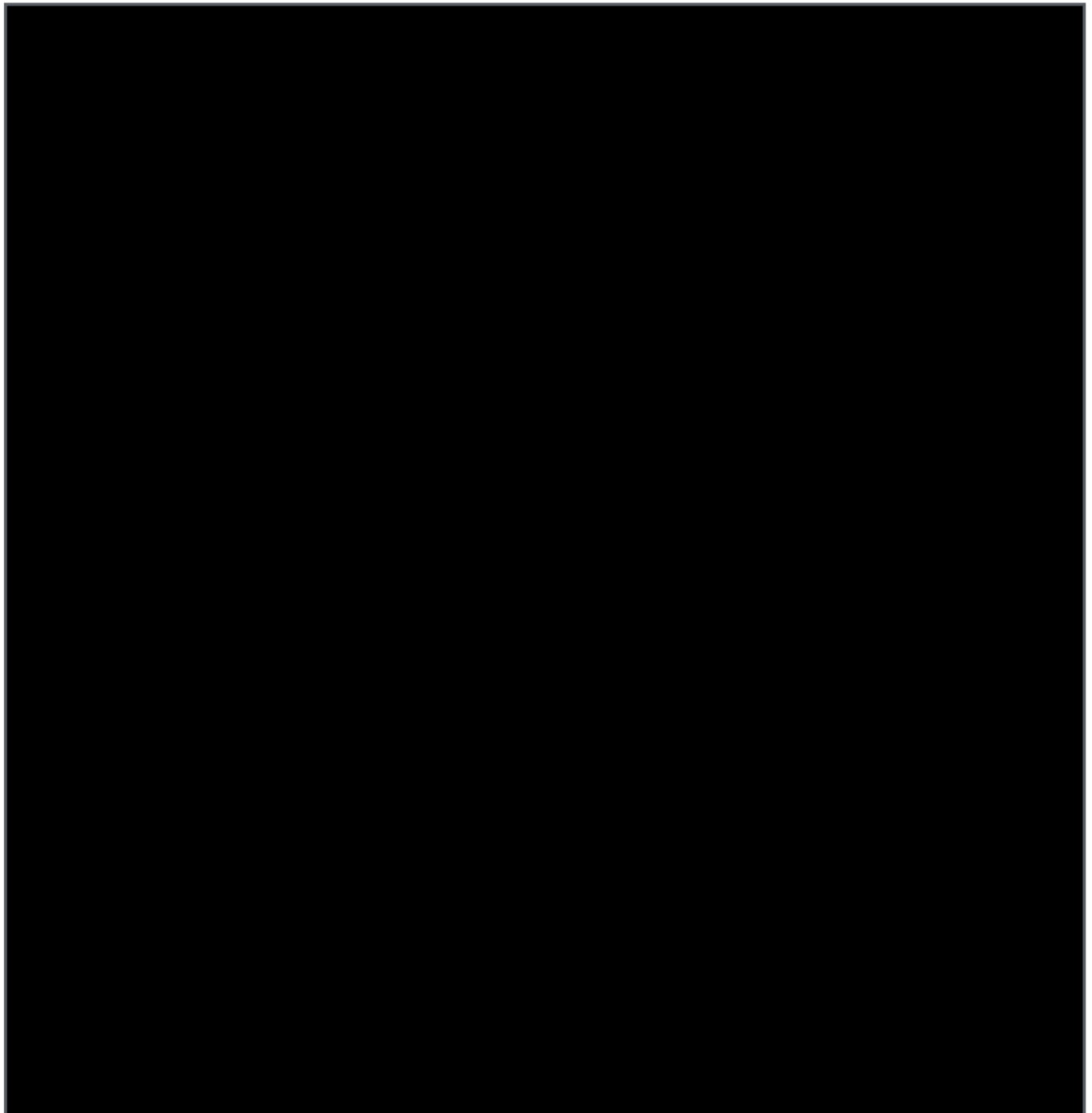
Agencja HTA/Instytucja	Wynik analizy
CADTH 2021 (Kanada)	Analiza CADTH wykazała ICER w wysokości 475 196 USD na QALY; w związku z tym potrzebna byłaby 85% obniżka ceny, aby osiągnąć próg opłacalności 50 000 USD na QALY.
Widen 2020	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,14 oraz 0,17. ICUR i ICER uzyskano na poziomie 43 307 €/QALY i 36 904 €/LYG. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.
Ward 2022	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,194 oraz 0,254. ICUR uzyskano na poziomie 25 719 €/QALY. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.
González-Juanatey 2022	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,19 oraz 0,23. ICUR i ICER uzyskano na poziomie 19 092 €/QALY i 15 236 €/LYG. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.
Ward 2023	Leczenie patiromerem wiąże się z przyrostem QALY i LYG w kolejności o 0,201 oraz 0,264. ICER uzyskano na poziomie 14 816 €/QALY. Wyniki analizy podstawowej wykazały przyrost QALY o 0,087 i LYG o 0,114.

[REDACTED]

Rys. 8 Wykres wyników deterministycznej analizy wrażliwości (Tornado), perspektywa NFZ.



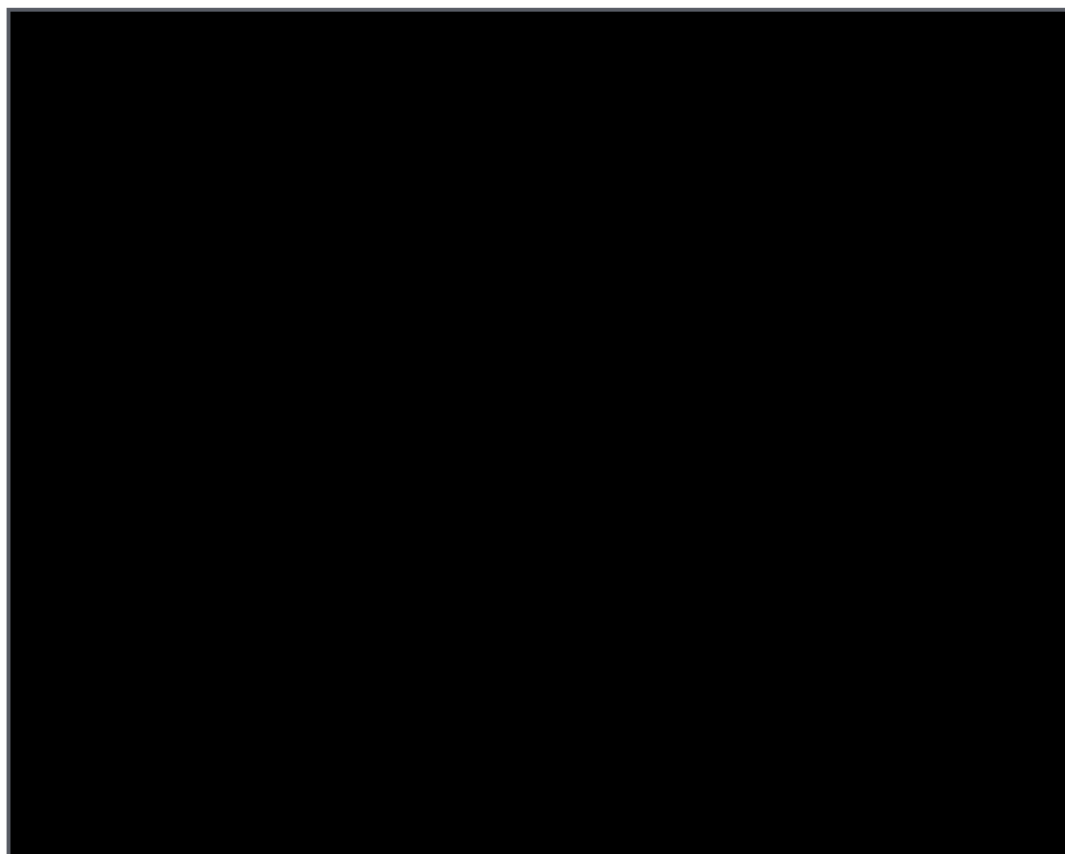
Rys. 9 Wykres wyników deterministycznej analizy wrażliwości (Tornado),
perspektywa wspólna.



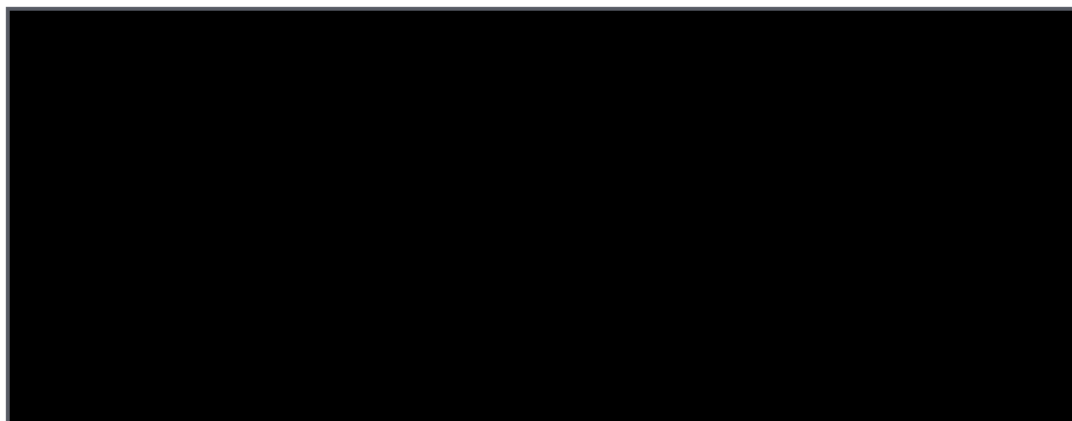
3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości



Rys. 10 Wykres rozrzutu dla porównania patiromer vs Soc, perspektywa NFZ.



Rys. 11 Krzywa akceptowalności dla patiromeru, perspektywa NFZ.



Rys. 12 Wykres rozrzutu dla porównania patiromer vs Soc, perspektywa wspólna.



Rys. 13 Krzywa akceptowalności dla patiromeru, perspektywa wspólna.



4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń niniejszej analizy wymienić należy następujące kwestie:

- Scenariuszowa analiza wrażliwości przeprowadzana jest w modelu za pomocą złożonego makra. Analiza nie generuje ceny progowej dla poszczególnych scenariuszy. Ze względu na fakt, że obliczenia ceny progowej w ramach analizy podstawowej przeprowadzane są również za pomocą makra oraz na fakt złożoności obliczeń dla analizy scenariuszowej, w modelu odstąpiono od przedstawienia cen progowych dla scenariuszy analizy wrażliwości.
- Część z danych kosztowych uwzględnionych w modelu, ze względu na brak polskich danych kosztowych, zdefiniowano w oparciu o zagraniczne dane (w razie potrzeby skorygowane o inflację) oraz przeliczono z EUR na PLN.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Veltassa® finansowaniem w ramach refundacji aptecznej, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u pacjentów stosujących inhibitory układu RAA.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy jednej prezentacji produktu leczniczego Veltassa®:

- 8,4 mg × 30 saszetek.

[Redacted text block]

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne, które spełniły kryteria włączenia – Widen 2020, Ward 2022, González-Juanatey 2022 i Ward 2023. We wszystkich ze zidentyfikowanych analiz autorzy porównali patiromer vs. brak leczenia/SoC (jako brak leczenia uwzględniono: ograniczenia dietetyczne, przepisywanie SPS, zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie RAASi). W ramach analiz wykazano, że leczenie patiromerem jest droższe od braku leczenia/SoC, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczone w badaniach ICUR w każdym wypadku mieścił się w progu opłacalności obowiązującym w kraju analizy.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6 Wnioski końcowe

[REDACTED]

Aneks 1. Dane dla hiperkaliemii

Tab. 37 Roczna stopa zdarzeń hiperkaliemii (miesiąc 4+).

Parametr	Oszacowanie	Źródło
Wskaźniki zdarzeń		
Współczynnik nawrotów hiperkaliemii na 100-osobo-lat	15,33	Horne i in., Tabela 2
████████████████████	██████	██████
Dystrybucja zdarzeń hiperkaliemii		
K ⁺ >5 - ≤5,5 mmol/l	177,945	Horne i in., Tabela 5 populacja PChN;
K ⁺ >5,5 - ≤6 mmol/l	14,020	
K ⁺ >6 mmol/l	3,213	
Ogół	195,178	
Roczne wskaźniki zdarzeń stosowane w modelu*		
████████████████████	██████	██████
████████████████████	██████	
████████████████████	██████	

HK - hiperkaliemia; SE - błąd standardowy

██

Aneks 2. Dane wejściowe dotyczące RAASi

Obliczenia dla przerywania leczenia RAASi, miareczkowania w dół i miareczkowania w górę przedstawiono w Tab. 39 i Tab. 40.

Tab. 39 Odstawienie RAASi i zmniejszanie dawki (miesiące 2-3).

	SoC			Pairomer			Źródło
	Bez zmian	Dawka RAASi zmniejszona o 50%	Przerwanie RAASi	Bez zmian	Dawka RAASi zmniejszona o 50%	Przerwanie RAASi	
Liczba redukcji dawki RAASi i przerywania leczenia							
██████████	█	█	█	█	█	█	██████████
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	█	█	█	█	█	█	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	█	██████████	██████████	█	██████████	██████████	
██							
██							

Tab. 40 Odstawienie RAASi i zmniejszanie dawki (miesiące 4+).

	Próg potasu: 5,0 mmol/L		Próg potasu: 5,5 mmol/L		Próg potasu: 6,0 mmol/L		Źródło
	Poniżej progu	Powyżej progu	Poniżej progu	Powyżej progu	Poniżej progu	Powyżej progu	
Modyfikacja dawki inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron kończąca się w ciągu 7 dni od pomiaru potasu w surowicy (K⁺), stratyfikowana według progu K⁺ w surowicy dla pacjentów z PChN							
Prawdopodobieństwo przerwania	2,6% (2,6-2,7%)	3.7% (3.5-3.9%)	2.7% (2.6-2.8%)	5.6% (5.1-6.0%)	2.8% (2.7-2.9%)	10.0% (8.7-11.3%)	Linde i in.
Prawdopodobieństwo zmniejszenia dawki	1,8% (1,8-1,9%)	3.5% (3.3-3.7%)	2.0% (1.9-2.1%)	6.0% (5.5-6.4%)	2.1% (2.1-2.2%)	8.9% (7.6-10.1%)	
Całkowita liczba pacjentów	132 840	39 181	161 795	10 226	170 046	1 975	
Miesięczne prawdopodobieństwo przerwania i zmniejszenia dawki (K⁺ <5,0 mmol/l); Średnia (SE)							
Przerwanie	2,600% (0,026%)						Linde i in.
Zmniejszenie dawki	1,800% (0,026%)						
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]							
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]						[Redacted]
Miesięczne prawdopodobieństwo przerwania i zmniejszenia dawki (K⁺ >6,0 mmol/l); Średnia (SE)							
Przerwanie	10,000% (0,663%)						Linde i in.
Zmniejszenie dawki	8,900% (0,638%)						

PChN - przewlekła choroba nerek; SE - błąd standardowy

Błędy standardowe obliczono biorąc zakres z przedziału ufności i dzieląc przez 2, a następnie dzieląc przez 1,96

$$\begin{aligned}
\text{Wynik SHFM} = & ((age/10) * Ln(1,09)) + (sexM * Ln(1,089)) + (NYHA * Ln(1,6)) \\
& + ((100/ef) * Ln(1,03)) + (ischemic * Ln(1,354)) + ((sbp/10) * Ln(0,877)) \\
& + ((dj_{dose}/dj_{wt}) * Ln(1,178)) + (allo * Ln(1,571)) + (statin * Ln(0,63)) \\
& + (sodiumParam * Ln(1,05)) + ((100/chol) * Ln(2,206)) \\
& + (hemParam * Ln(1,178)) + ((lymphs/5) * Ln(0,897)) + (uric * Ln(1,064)) \\
& + (ace * Ln(0,77)) + (beta * Ln(0,66)) + (arb * Ln(0,85)) \\
& + (ksdiuretic * Ln(0,74)) + (icd * Ln(0,73)) + (bicd * Ln(0,79))
\end{aligned}$$

Wynik SHFM jest następnie wykorzystywany do obliczenia szacunkowych wartości przeżycia przy użyciu następującego równania:

$$\text{Przeżycie} = e(-\lambda * t)e^{(\text{wynik SHFM})}$$

gdzie, t = czas i $\lambda = 0.0405$.

Aneks 4. Wyprowadzenie wartości wejściowych użyteczności

Obliczenia użyteczności stanu zdrowia dializy podsumowano w Tab. 42.

Tab. 42 Użyteczność stanu zdrowia dializy.

	Proporcja	Źródło	Użyteczność (SE)	Źródło
Dializa otrzewnowa	0,122	UK Renal Registry	0,530	Lee i in.
Hemodializa	0,878	UK Renal Registry	0,440	Lee i in.
Średnia ważona			0,451 (0,045)	

Aneks 5. Wyprowadzenie wartości wejściowych kosztów

Koszt zdarzenia zmiany dawkowania RAASI

Tab. 43 Koszty zmniejszenia dawki RAASI.

Zasób	Proporcja użycia (%)	Wykorzystanie zasobów	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło	Całkowity koszt [PLN]
Podstawowa opieka	50				
Całkowite koszty podstawowej opieki zdrowotnej					0
Koszty opieki specjalistycznej	50				
Wizyta ambulatoryjna*	100,00	3,00	72,82	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; współczynnik korekcji	218,46
Całkowite koszty opieki specjalistycznej					218,46
Ważone koszty zmniejszania dawki RAASI (50% podstawowa opieka zdrowotna i 50% opieka specjalistyczna)					109,23

RAASI - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron;

* Koszt wizyty ambulatoryjnej uzyskany z załącznika nr 1 - „W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu”

Tab. 44 Koszty zwiększenia dawki RAASI.

Zasób	Proporcja użycia (%)	Wykorzystanie zasobów	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło	Całkowity koszt [PLN]
Podstawowa opieka	50				
Całkowite koszty podstawowej opieki zdrowotnej					0
Koszty opieki specjalistycznej	50				
Wizyta ambulatoryjna*	100,00	3,00	72,82	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; współczynnik korekcji	218,46
Całkowite koszty opieki specjalistycznej					218,46
Ważone koszty zwiększenia dawki RAASI (50% podstawowa opieka zdrowotna i 50% opieka specjalistyczna)					109,23

RAASI - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron;

* Koszt wizyty ambulatoryjnej uzyskany z załącznika nr 1 - „W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu”

Tab. 45 Koszty zaprzestania terapii RAASI.

Zasób	Proporcja użycia (%)	Wykorzystanie zasobów	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło	Całkowity koszt [PLN]
Podstawowa opieka	50				
Całkowite koszty podstawowej opieki zdrowotnej					0
Koszty opieki specjalistycznej	50				

Wizyta ambulatoryjna*	100,00	2,00	72,82	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; współczynnik korekcji	145,64
Całkowite koszty opieki specjalistycznej					145,64
Ważone koszty zaprzestania terapii RAASI (50% podstawowa opieka zdrowotna i 50% opieka specjalistyczna)					72,82

RAASI - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron;

* Koszt wizyty ambulatoryjnej uzyskany z załącznika nr 1 - „W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu”

Koszty terapii RAASi

Tab. 46 Ważony roczny koszt RAASi - optymalna terapia.

Czynnik	Procent kohorty	Źródło	Średnia dzienna dawka (mg)	Źródło*	Koszt na mg [PLN]	Źródło
ACE-I						
Ramipril	41,88%	Dane sprzedażowe NFZ	10,00	ESC; WHO DDD	Perspektywa NFZ: 0,0455 Perspektywa wspólna: 0,0802	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ; współczynnik korekcji
Lisinopril	4,06%		27,50		Perspektywa NFZ: 0,0166 Perspektywa wspólna: 0,0402	
Perindopril erbumine	11,44%		4,00		Perspektywa NFZ: 0,0466 Perspektywa wspólna: 0,1130	
Enalapril maleate	1,89%		30,00		Perspektywa NFZ: 0,0136 Perspektywa wspólna: 0,0219	
ARB						
Candesartan cilexetil	3,70%	Dane sprzedażowe NFZ	32,00	ESC; WHO DDD	Perspektywa NFZ: 0,0359 Perspektywa wspólna: 0,0573	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ; współczynnik korekcji
Losartan potassium	3,47%		150,00		Perspektywa NFZ: 0,0064 Perspektywa wspólna: 0,0101	

Czynnik	Procent kohorty	Źródło	Średnia dzienna dawka (mg)	Źródło*	Koszt na mg [PLN]	Źródło
Valsartan	8,13%		320,00		Perspektywa NFZ: 0,0037 Perspektywa wspólna: 0,0058	
Telmisartan	15,42%		40,00		Perspektywa NFZ: 0,0071 Perspektywa wspólna: 0,0122	
MRA						
Spironolactone	8,06%	Dane sprzedażowe NFZ	50,00	ESC; WHO DDD	Perspektywa NFZ: 0,0074 Perspektywa wspólna: 0,0102	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ; współczynnik korekcji
Średni ważony koszt dzienny [PLN]					Perspektywa NFZ: 0,48 Perspektywa wspólna: 0,83	
Średni ważony koszt roczny [PLN]					Perspektywa NFZ: 176,74 Perspektywa wspólna: 304,38	

ACE-I - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; ARB - blokery receptora angiotensyny II; PChN - przewlekła choroba nerek; HF - niewydolność serca; MRA - antagonist receptorów mineralokortykoidowego; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Średni ważony koszt dzienny = Średnia dzienna dawka (mg) * Koszt na mg * Procent kohorty przyjmującej Lek X;

Średni ważony koszt roczny = Średni ważony koszt dzienny * 365,25.

*Maksymalna zalecana dawka

Tab. 47 Wazony roczny koszt RAASi - sub-optymalna terapia.

Czynnik	Procent kohorty	Źródło	Średnia dzienna dawka (mg)	Źródło*	Koszt na mg [PLN]	Źródło
ACE-I						
Ramipril	41,88%	Dane sprzedażowe NFZ	5,00	ESC; WHO DDD	Perspektywa NFZ: 0,0455 Perspektywa wspólna: 0,0802	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ; współczynnik korekcji

Czynnik	Procent kohorty	Źródło	Średnia dzienna dawka (mg)	Źródło*	Koszt na mg [PLN]	Źródło
Lisinopril	4,06%		13,75		Perspektywa NFZ: 0,0166 Perspektywa wspólna: 0,0402	
Perindopril erbumine	11,44%		2,00		Perspektywa NFZ: 0,0466 Perspektywa wspólna: 0,1130	
Enalapril maleate	1,89%		15,00		Perspektywa NFZ: 0,0136 Perspektywa wspólna: 0,0219	
ARB						
Candesartan cilexetil	3,70%	Dane sprzedażowe NFZ	16,00	ESC; WHO DDD	Perspektywa NFZ: 0,0359 Perspektywa wspólna: 0,0573	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ; współczynnik korekcji
Losartan potassium	3,47%		75,00		Perspektywa NFZ: 0,0064 Perspektywa wspólna: 0,0101	
Valsartan	8,13%		160,00		Perspektywa NFZ: 0,0037 Perspektywa wspólna: 0,0058	
Telmisartan	15,42%		20,00		Perspektywa NFZ: 0,0071 Perspektywa wspólna: 0,0122	
MRA						

Czynnik	Procent kohorty	Źródło	Średnia dzienna dawka (mg)	Źródło*	Koszt na mg [PLN]	Źródło
Spironolactone	8,06%	Dane sprzedażowe NFZ	25,00	ESC; WHO DDD	Perspektywa NFZ: 0,0074 Perspektywa wspólna: 0,0102	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ; współczynnik korekcji
Średni ważony koszt dzienny [PLN]					Perspektywa NFZ: 0,24 Perspektywa wspólna: 0,42	
Średni ważony koszt roczny [PLN]					Perspektywa NFZ: 88,37 Perspektywa wspólna: 152,19	

ACE-I - inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę; ARB - blokery receptora angiotensyny II; PChN - przewlekła choroba nerek; HF - niewydolność serca; MRA - antagonist receptoru mineralokortykoidowego; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Średni ważony koszt dzienny = Średnia dzienna dawka (mg) * Koszt na mg * Procent kohorty przyjmującej Lek X;

Średni ważony koszt roczny = Średni ważony koszt dzienny * 365,25.

*Przyjmuje się jako 50% maksymalnej dawki

Koszty zdarzeń hiperkaliemii

Koszty związane z leczeniem incydentów hiperkaliemii w fazie podtrzymującej zdefiniowano dla dwóch progów K^+ : $K^+ >5,5$ do ≤ 6 mmol/l oraz $K^+ >6,0$ mmol/l. Koszty te mogą być wyliczane przez użytkownika w ramach modelu w oparciu o oczekiwane wykorzystanie zasobów dla hiperkaliemii na każdym poziomie.

Nakłady kosztów przedstawione w Tab. 48 reprezentują $K^+ >5,5$ do ≤ 6 mmol/l, a te przedstawione w Tab. 49 reprezentują $K^+ >6,0$ mmol/l. Wyszczególnione wykorzystanie zasobów oparto na tych użytych w NICE TA599.

Tab. 48 Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza utrzymania): $K^+ >5,5$ do ≤ 6 mmol/l.

Zasób	Proporcja użycia (%)	Wykorzystanie zasobów	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło	Całkowity koszt [PLN]
Wizyta ambulatoryjna*	100,00	1,00	72,82	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; współczynnik korekcji	72,82
Koszt całkowity [PLN]					72,82

EKG - elektrokardiogram; HK - hiperkaliemia; U&E - mocznik i elektrolity.

*Koszt wizyty ambulatoryjnej uzyskany z załącznika nr 1 - „W11 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu”

Koszt związany z hiperkaliemii na poziomie K^+ wynoszącym ponad 6 mmol/l został wyliczony z dwóch elementów: koszty diagnozy szpitalnej i koszty leczenia hiperkaliemii. Koszty są opisane w Tab. 49 i są oparte na kosztach wykorzystanych w NICE TA599.

Tab. 49 Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza utrzymania): $K^+ >6$ mmol/l.

Zasób	Proporcja użycia (%)	Wykorzystanie zasobów	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło	Całkowity koszt [PLN]
Diagnoza pacjentów hospitalizowanych	100,00				
Dzień hospitalizacji	100,00	1,00	568,63	Statystyki NFZ; współczynnik korekcji	568,63
Całkowity koszt diagnostyki szpitalnej [PLN]					568,63
Leczenie hiperkaliemii	100,00				
Dzień hospitalizacji (Patiromer)	100,00	4,00	568,63	Statystyki NFZ; współczynnik korekcji	2 274,53
Dzień hospitalizacji (SoC)	100,00	4,00	568,63	Statystyki NFZ; współczynnik korekcji	2 274,53
Całkowity koszt leczenia hiperkaliemii [PLN]					2 274,53
Całkowity koszt zdarzeń hiperkaliemii [PLN]					2 843,16

HK - hiperkaliemia; SoC - standard opieki

Koszty RRT

Obliczenia dotyczące terapii nerkozastępczej podsumowano w Tab. 50 i Tab. 51.

Tab. 50 Koszt dializ.

	Liczba dializ w tygodniu	Koszt jednostkowy [PLN]	Źródło
Dializa	3,00	561,60	Zarządzenie Prezesa NFZ 2013; KDOQI 2015; współczynnik korekcji
Całkowity średni roczny koszt dializy			80 870,99

Tab. 51 Koszty przeszczepu.

	Koszt [PLN]	Źródło
Procedura przeszczepu	91 823,55	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; RA 2022; Statystyki NFZ; współczynnik korekcji
Utrzymanie przeszczepu (roczne)	Perspektywa NFZ: 17 439,95 Perspektywa wspólna: 19 611,82	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; Zalecenia POLTRANS 2010; Obwieszczenie MZ 2023; RA 2022; współczynnik korekcji

Koszt MACE

Tab. 52 Dane do wyprowadzenia kosztu MACE.

Zdarzenie	Średnia wartość jednostek hospitalizacji [PLN]	Częstość	Źródło
E10 OZW - DIAGNOSTYKA INWAZYJNA *	7 156,92	5,03%	Statystyki NFZ; współczynnik korekcji
E11 OZW - LECZENIE INWAZYJNE DWUETAPOWE > 3 DNI *	27 064,20	5,92%	
E12G OZW - LECZENIE INWAZYJNE *	17 024,56	21,15%	
E15 OZW - LECZENIE INWAZYJNE > 7 DNI Z PW *	23 636,24	1,77%	
E16 OZW > 69 R.Ż. LUB Z PW	5 848,00	4,58%	
E17G OZW - LECZENIE ZACHOWAWCZE	5 058,52	2,24%	
E59 NAGLE ZATRZYMANIE KRAŻENIA	3 347,12	2,07%	
A48 KOMPLEKSOWE LECZENIE UDARÓW MÓZGU > 7 DNI W ODDZIALE UDAROWYM	15 617,60	30,27%	
A49 UDAR MÓZGU - LECZENIE > 3 DNI	7 819,12	7,13%	
A50 UDAR MÓZGU - LECZENIE	3 758,20	6,96%	
A46 PRZEMIJAJĄCE NIEDOKRWIENIE MÓZGU	3 758,20	4,13%	
A47 PRZEMIJAJĄCE NIEDOKRWIENIE MÓZGU - ROZSZERZONA DIAGNOSTYKA	7 089,84	8,75%	
Średnia ważona - średnia wartość hospitalizacji [PLN]			

Zmiana kosztów wywołana współczynnikiem inflacji

Współczynniki inflacji zostały zaczerpnięte ze strony Głównego Urzędu Statystycznego (GUS).

Tab. 53 Dane do obliczenia współczynnika inflacji w latach 2011-2022.

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100%	Źródło
2012	103,7%	GUS
2013	100,9%	
2014	100,0%	
2015	99,1%	
2016	99,4%	
2017	102,0%	
2018	101,6%	
2019	102,3%	
2020	103,4%	
2021	105,1%	
2022	114,4%	
Łącznie		

Tab. 54 Koszty zmienione przez współczynnik inflacji.

	Koszt w 2011r. [PLN]	Koszt w 2022r. [PLN]	Źródło
Roczne leczenie jednego pacjenta z HF NYHA I	6 824,26	9 270,52	GUS; Czech 2013
Roczne leczenie jednego pacjenta z HF NYHA II	5 314,62	7 219,73	
Roczne leczenie jednego pacjenta z HF NYHA III	8 115,61	11 024,78	
Roczne leczenie jednego pacjenta z HF NYHA IV	21 273,17	28 898,88	
Roczne leczenie jednego pacjenta z HF (wszystkie stadia NYHA)	7 739,48	10 513,82	

Przeliczanie walut

W przypadku kosztów, dla których nie można było określić wartości ze źródeł rządu polskiego, odpowiednie wartości (w razie potrzeby skorygowane o inflację) zostały przeliczone z EUR na PLN. Wartości średniego kursu walut zaczerpnięte zostały ze strony Narodowego Banku Polskiego (NBP).

1,00 EUR = 4,4653 PLN (stan na dzień 06.09.2023r.)

Aneks 6. Uwagi dotyczące stosowania ilorazów szans i ilorazów ryzyka

Iloraz szans (OR)

Tam, gdzie w modelu stosuje się OR, w celu zachowania spójności stosuje się je do prawdopodobieństw rocznych. Prawdopodobieństwa są przeliczane na szanse według wzoru: $\text{szansa} = \text{prawdopodobieństwo} / (1 - \text{prawdopodobieństwo})$. Iloraz szans jest następnie mnożony przez szansę, a wynikowy kurs jest przeliczany z powrotem na prawdopodobieństwo za pomocą wzoru: $\text{prawdopodobieństwo} = \text{szansa} / (1 + \text{szansa})$.

Wynikowe prawdopodobieństwo można następnie przekonwertować na niezbędne ramy czasowe (np. cykl miesięczny).

Współczynniki ryzyka (HR)

Współczynniki ryzyka są stosowane bezpośrednio do stawek. Jeśli dane wejściowe są ładowane jako prawdopodobieństwa, są konwertowane na współczynniki przed zastosowaniem współczynnika ryzyka, a następnie są konwertowane z powrotem do prawdopodobieństw.

Prawdopodobieństwo / konwersja współczynnika

Prawdopodobieństwa są przeliczane na współczynniki według następującego wzoru:

$$p = 1 - \text{Exp}$$

Współczynniki są przeliczane na prawdopodobieństwa według następującego wzoru:

$$r = -\ln(1 - p)/t$$

W obu powyższych przypadkach p = prawdopodobieństwo; r = współczynnik; t = czas.

Aneks 7A. Przegląd użyteczności - PChN

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wymienionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 55.

Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.2023 - PChN.

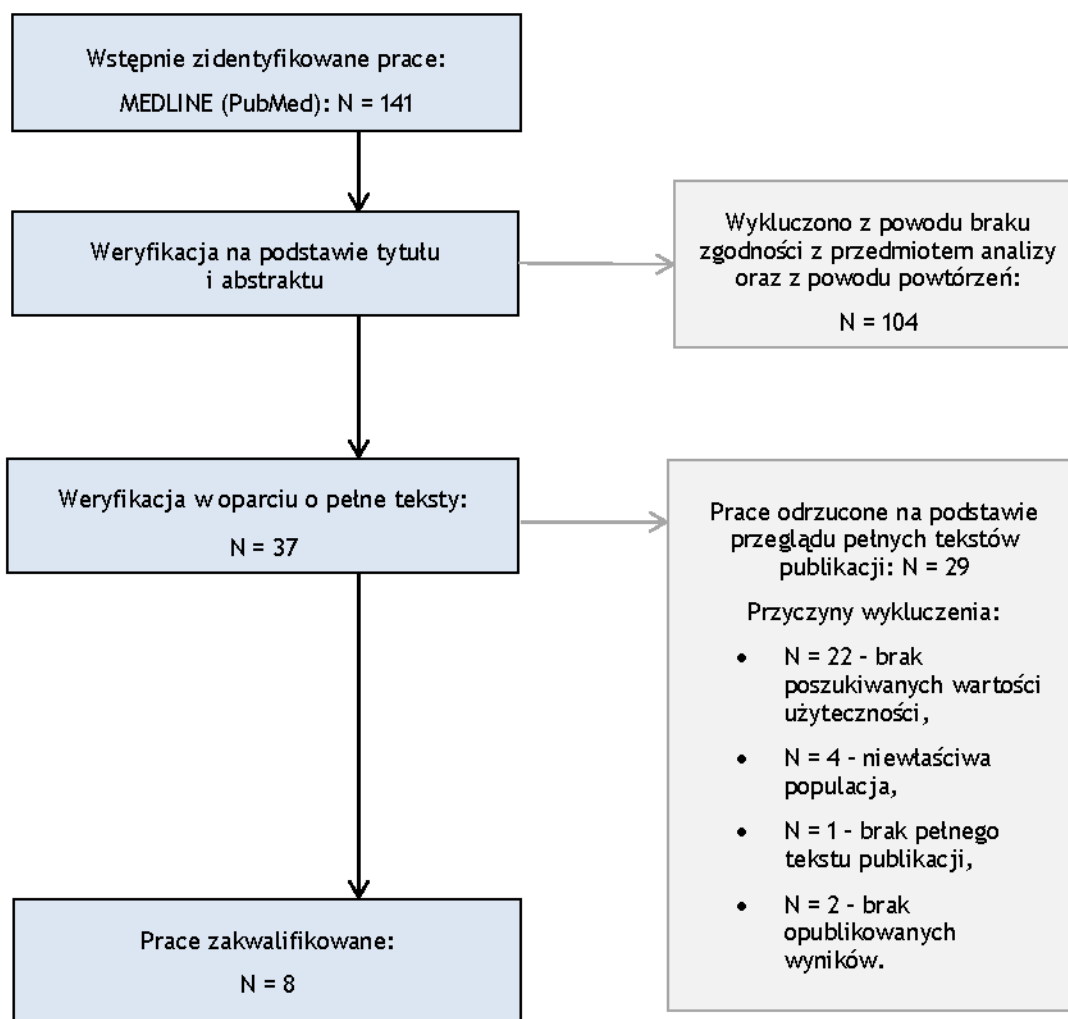
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Kidney Failure, Chronic[MeSH Terms]	101 165
#2	Chronic kidney failure [tw]	1 708
#3	Chronic kidney disease [tw]	73 310
#4	CKD [tw]	44 069
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	168 668
#6	Euroqol [tw]	8 286
#7	EQ-5D [tw]	12 622
#8	#6 OR #7	16 274
#9	#5 AND #8	141

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 141 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono osiem badań.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 14.

Rys. 14 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - PChN.



W Tab. 56 oraz Tab. 57 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 56. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
Krishnan 2020	Krishnan A, Teixeira-Pinto A, Lim WH, Howard K, Chapman JR, Castells A, Roger SD, Bourke MJ, Macaskill P, Williams G, Lok CE, Diekmann F, Cross N, Sen S, Allen RDM, Chadban SJ, Pollock CA, Turner R, Tong A, Yang JYH, Williams N, Au E, Kieu A, James L, Francis A, Wong G, Craig JC. Health-Related Quality of Life in People Across the Spectrum of CKD. <i>Kidney Int Rep.</i> 2020 Oct 3;5(12):2264-2274
Cooper 2020	Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2020 Sep 21;18(1):310

Kod badania	Publikacja
Elshahat 2020	Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. PLoS One. 2020 Mar 24;15(3):e0230512
Van Haalen 2020	van Haalen H, Jackson J, Spinowitz B, Milligan G, Moon R. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. BMC Nephrol. 2020 Mar 7;21(1):88
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. PLoS One. 2016 Nov 10;11(11):e0165675
Eriksson 2016	Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten F. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. BMC Nephrol. 2016 Jul 26;17(1):97
Neri 2012	Neri L, McEwan P, Sennfalt K, Baboolal K. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2012 Nov 23;10:139
Wyld 2012	Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. PLoS Med. 2012;9(9):e1001307.

Tab. 57. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Liu 2023	Liu J, Purtell L, Bonner A. Kidney supportive care for working age adults with chronic kidney disease: A profile of characteristics and symptom burden. Nephron. 2023 Jul 10.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Tabata 2022	Tabata A, Yabe H, Katogi T, Yamaguchi T, Mitake Y, Shunta O, Shirai T, Fujii T. Factors affecting health-related quality of life in older patients with chronic kidney disease: a single-center cross-sectional study. Int Urol Nephrol. 2022 Mar 25	Niewłaściwa populacja
Moore 2022	Moore C, Santhakumaran S, Martin GP, Wilkinson TJ, Caskey FJ, Magadi W, Gair R, Smith AC, Wellsted D, van der Veer SN. Symptom clusters in chronic kidney disease and their association with people's ability to perform usual activities. PLoS One. 2022 Mar 2;17(3):e0264312	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Lightfoot 2021	Lightfoot CJ, Howell M, Smith AC. How to assess quality of life in persons with chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2021 Nov 1;30(6):547-554	Brak pełnego tekstu publikacji
Wen 2022	Wen J, Jin X, Al Sayah F, Short H, Ohinmaa A, Davison SN, Walsh M, Johnson JA. Mapping the Edmonton Symptom Assessment System-Revised: Renal to the EQ-5D-5L in patients with chronic kidney disease. Qual Life Res. 2022 Feb;31(2):567-577	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Liu 2023	Liu J, Purtell L, Bonner A. Kidney supportive care for working age adults with chronic kidney disease: A profile of characteristics and symptom burden. <i>Nephron</i> . 2023 Jul 10.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Zhou 2021	Zhou T, Guan H, Wang L, Zhang Y, Rui M, Ma A. Health-Related Quality of Life in Patients With Different Diseases Measured With the EQ-5D-5L: A Systematic Review. <i>Front Public Health</i> . 2021 Jun 29;9:675523	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Grandy 2021	Grandy S, Jackson J, Moon R, Bluff D, Palaka E. Health-related quality of life and lifestyle changes in patients with chronic kidney disease and hyperkalaemia: Real-world data from the US, five European countries and China. <i>Int J Clin Pract</i> . 2021 Aug;75(8):e14326	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
WICKD 2021	Dingwall KM, Sweet M, Cass A, Hughes JT, Kavanagh D, Howard K, Barzi F, Brown S, Sajiv C, Majoni SW, Nagel T. Effectiveness of Wellbeing Intervention for Chronic Kidney Disease (WICKD): results of a randomised controlled trial. <i>BMC Nephrol</i> . 2021 Apr 19;22(1):136	Niewłaściwa populacja
SCOPE 2020	Artzi-Medvedik R, Kob R, Fabbietti P, Lattanzio F, Corsonello A, Melzer Y, Roller-Wirnsberger R, Wirnsberger G, Mattace-Raso F, Tap L, Gil P, Martinez SL, Formiga F, Moreno-González R, Kostka T, Guligowska A, Ärnlov J, Carlsson AC, Freiburger E, Melzer I; SCOPE investigators. Impaired kidney function is associated with lower quality of life among community-dwelling older adults : The screening for CKD among older people across Europe (SCOPE) study. <i>BMC Geriatr</i> . 2020 Oct 2;20(Suppl 1):340	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Fraser 2020	Fraser SD, Barker J, Roderick PJ, Yuen HM, Shardlow A, Morris JE, McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Health-related quality of life, functional impairment and comorbidity in people with mild-to-moderate chronic kidney disease: a cross-sectional study. <i>BMJ Open</i> . 2020 Aug 6;10(8):e040286	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Mitchell 2020	Mitchell PM, Caskey FJ, Scott J, Sanghera S, Coast J. Response process validity of three patient reported outcome measures for people requiring kidney care: a think-aloud study using the EQ-5D-5L, ICECAP-A and ICECAP-O. <i>BMJ Open</i> . 2020 May 15;10(5):e034569	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
BiCARB 2020	BiCARB study group. Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>BMC Med</i> . 2020 Apr 9;18(1):91	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Thancharoen 2020	Thancharoen O, Waleekhachonloet O, Limwattananon C, Anutrakulchai S. Cognitive impairment, quality of life and healthcare utilization in patients with chronic kidney disease stages 3 to 5. <i>Nephrology (Carlton)</i> . 2020 Aug;25(8):625-633	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Liu 2023	Liu J, Purtell L, Bonner A. Kidney supportive care for working age adults with chronic kidney disease: A profile of characteristics and symptom burden. <i>Nephron</i> . 2023 Jul 10.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
PROKID 2019	Grove BE, Ivarsen P, de Thurah A, Schougaard LM, Kyte D, Hjøllund NH. Remote follow-up using patient-reported outcome measures in patients with chronic kidney disease: the PROKID study - study protocol for a non-inferiority pragmatic randomised controlled trial. <i>BMC Health Serv Res</i> . 2019 Sep 4;19(1):631	Brak opublikowanych wyników
Yang 2019	Yang F, Devlin N, Luo N. Cost-Utility Analysis Using EQ-5D-5L Data: Does How the Utilities Are Derived Matter? <i>Value Health</i> . 2019 Jan;22(1):45-49	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Brown 2018	Brown SA, Tyrer F, Clarke AL, Lloyd-Davies LH, Niyi-Odumosu FA, Nah RGQ, Stein AG, Tarrant C, Smith AC. Kidney symptom questionnaire: Development, content validation and relationship with quality of life. <i>J Ren Care</i> . 2018 May 24	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
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	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Covic 2017	Covic A, Jackson J, Hadfield A, Pike J, Siriopol D. Real-World Impact of Cardiovascular Disease and Anemia on Quality of Life and Productivity in Patients with Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease. <i>Adv Ther</i> . 2017 Jul;34(7):1662-1672	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Wolfgram 2017	Wolfgram DF, Garcia K, Evans G, Zamanian S, Tang R, Wiegmann T, Sharma R, Campbell R, Whittle J; SPRINT Study Research Group. Association of Albuminuria and Estimated Glomerular Filtration Rate with Functional Performance Measures in Older Adults with Chronic Kidney Disease. <i>Am J Nephrol</i> . 2017;45(2):172-179	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
BiCARB 2015	Witham MD, Band MM, Littleford RC, Avenell A, Soiza RL, McMurdo ME, Sumukadas D, Ogston SA, Lamb EJ, Hampson G, McNamee P; BiCARB Study Group. Does oral sodium bicarbonate therapy improve function and quality of life in older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (the BiCARB trial)? Study protocol for a randomized controlled trial. <i>Trials</i> . 2015 Aug 1;16:326	Brak opublikowanych wyników
Yang 2015	Yang F, Lau T, Lee E, Vathsala A, Chia KS, Luo N. Comparison of the preference-based EQ-5D-5L and SF-6D in patients with end-stage renal disease (ESRD). <i>Eur J Health Econ</i> . 2015 Dec;16(9):1019-26	Niewłaściwa populacja
McKercher 2013	McKercher CM, Venn AJ, Blizzard L, Nelson MR, Palmer AJ, Ashby MA, Scott JL, Jose MD. Psychosocial factors in adults with chronic kidney disease: characteristics of pilot participants in the Tasmanian Chronic Kidney Disease study. <i>BMC Nephrol</i> . 2013 Apr 12;14:83	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Liu 2023	Liu J, Purtell L, Bonner A. Kidney supportive care for working age adults with chronic kidney disease: A profile of characteristics and symptom burden. <i>Nephron</i> . 2023 Jul 10.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Rajan 2013	Rajan M, Lai KC, Tseng CL, Qian S, Selim A, Kazis L, Pogach L, Sinha A. Estimating utilities for chronic kidney disease, using SF-36 and SF-12-based measures: challenges in a population of veterans with diabetes. <i>Qual Life Res</i> . 2013 Feb;22(1):53-64	Niewłaściwa populacja
Glover 2011	Glover C, Banks P, Carson A, Martin CR, Duffy T. Understanding and assessing the impact of end-stage renal disease on quality of life: a systematic review of the content validity of self-administered instruments used to assess health-related quality of life in end-stage renal disease. <i>Patient</i> . 2011;4(1):19-30	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Mustata 2011	Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, Ford G, Kiland K, Manns B. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. <i>Int Urol Nephrol</i> . 2011 Dec;43(4):1133-41	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Dale 2008	Dale PL, Hutton J, Elgazzar H. Utility of health states in chronic kidney disease: a structured review of the literature. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2008 Jan;24(1):193-206	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
NECOSAD 2000	Korevaar JC, Jansen MA, Merkus MP, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Quality of life in predialysis end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis therapy. The NECOSAD Study Group. <i>Perit Dial Int</i> . 2000 Jan-Feb;20(1):69-75	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
So 2022	So S, Li K, Hoffman AT, Josland E, Brown MA. Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease Managed with or without Dialysis: An Observational Study. <i>Kidney360</i> . 2022 Jul 13;3(11):1890-1898.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Aslam 2022	Aslam A, Shah S, Abbas G, Rehman AU, Malhi TH, Alotaibi NH, Alzarea AI, Rasool MF, Khurram H, Noureen S, Saeed Bokhari MT. Assessment of health-related quality of life in hypertensive hemodialysis patients. <i>PeerJ</i> . 2022 Jan 3;10:e12690.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano osiem prac, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W Tab. 58 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę.

Tab. 58. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - PChN.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Krishnan 2020	Jakość życia oceniano łącznie u 1696 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 3-5: 0,81 Dializa: 0,76 Przeszczep: 0,84
Cooper 2020	Review. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 2: 0,85 PChN 3a: 0,80 PChN 3b: 0,80 PChN 4: 0,74 PChN 5: 0,73 Hemodializa: 0,44 Dializa otrzewnowa: 0,53 Przeszczep: 0,71
Elshahat 2020	Review. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 1-3: 0,86 PChN 4-5: 0,79 Dializa: 0,68 Przeszczep: 0,82
Van Haalen 2020	Jakość życia oceniano łącznie u 5276 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 3a: 0,87 PChN 3b: 0,82 PChN 4: 0,76 PChN 5: 0,72 Dializa: 0,70
Jesky 2016	Jakość życia oceniano łącznie u 733 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	Dane uwzględnione w badaniu Cooper 2020
Eriksson 2016	Jakość życia oceniano łącznie u 313 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	PChN 3: 0,85 PChN 4: 0,81 Dializa: 0,74
Neri 2012	Badanie dotyczy pacjentów po przeszczepie nerki. Jakość życia oceniano łącznie u 281 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	PChN 1-2: 0,75 PChN 3: 0,75 PChN 4: 0,68 PChN 5: 0,53
Wyld 2012	Review. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	Przeszczep: 0,82 PChN 3-5: 0,79 Hemodializa: 0,69 Dializa otrzewnowa: 0,72 Konserwatywne leczenie: 0,62

PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*)

Aneks 7B. Przegląd użyteczności - HF

Metodyka przeglądu

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

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z niewydolnością serca z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności dla stanów zdrowia wymienionych w modelu;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 59.

Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.2023 - HF.

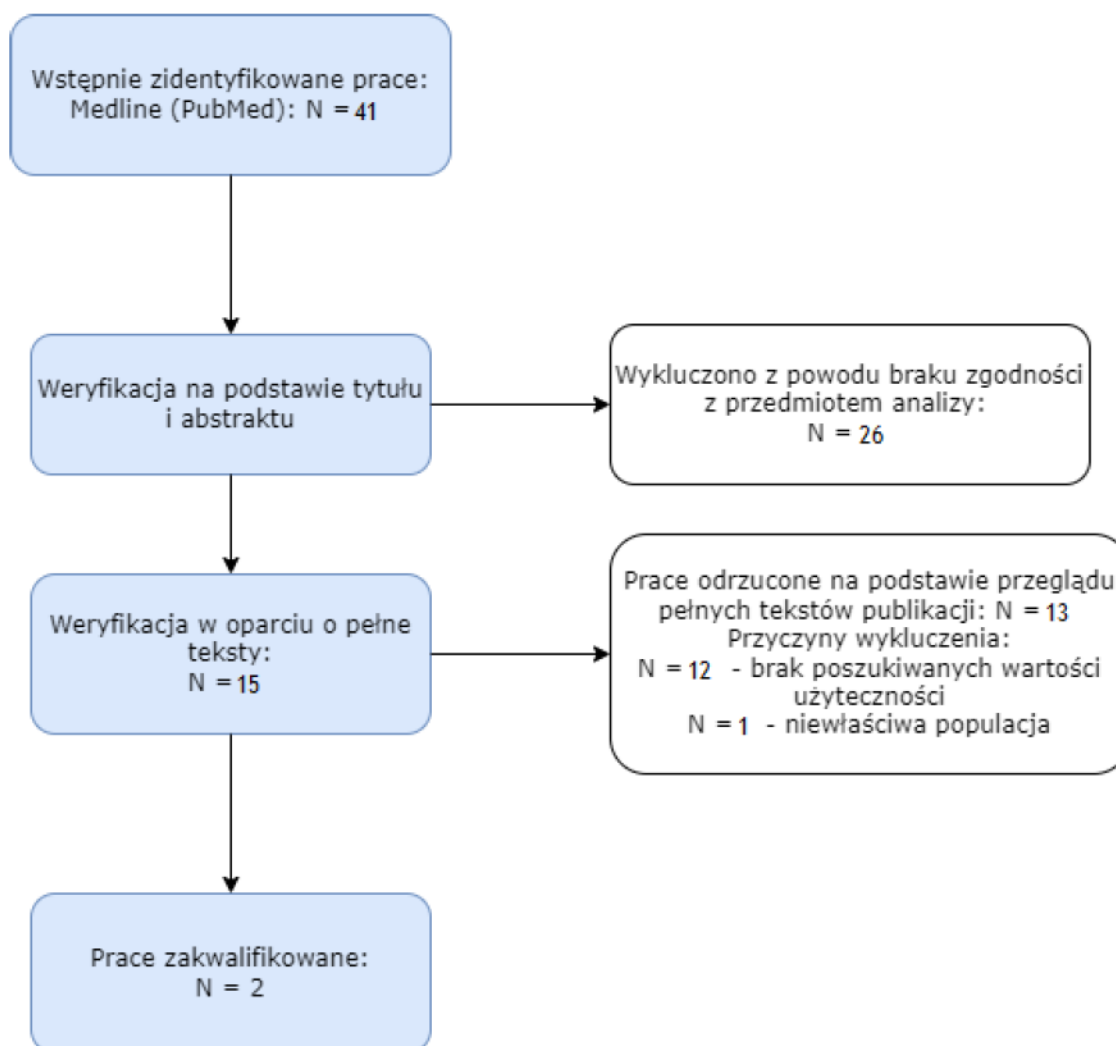
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Heart Failure[MeSH Terms]	148 107
#2	Heart failure [tw]	256 337
#3	#1 OR #2	257 460
#4	Euroqol [tw]	8 288
#5	EQ-5D [tw]	12 626
#6	#4 OR #5	16 278
#7	#3 AND #6	347
#8	NYHA [tw]	14 535
#9	#7 AND #8	41

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████████.). W toku przeszukiwań baz danych 39 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono dwa badania.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 15.

Rys. 15 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - HF.



W Tab. 60 oraz Tab. 61 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych wartości użyteczności.

Tab. 60. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja
SHIFT 2017	Griffiths A, Paracha N, Davies A, Branscombe N, Cowie MR, Sculpher M. Analyzing Health-Related Quality of Life Data to Estimate Parameters for Cost-Effectiveness Models: An Example Using Longitudinal EQ-5D Data from the SHIFT Randomized Controlled Trial. <i>Adv Ther.</i> 2017 Mar;34(3):753-764
Holland 2010	Holland R, Rechel B, Stepien K, Harvey I, Brooksby I. Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. <i>J Card Fail.</i> 2010 Feb;16(2):150-6

Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Rubio 2021	Rubio R, Palacios B, Varela L, Fernández R, Camargo Correa S, Estupiñan MF, Calvo E, José N, Ruiz Muñoz M, Yun S, Jiménez-Marrero S, Alcoberro L, Garay A, Moliner P, Sánchez-Fernández L, Soria Gómez MT, Hidalgo E, Enjuanes C, Calero-Molina E, Rueda Y, San Saturnino M, Garcimartín P, López-Ibor JV, Segovia-Cubero J, Comin-Colet J. Quality of life and disease experience in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Spain: a mixed-methods study. <i>BMJ Open</i> . 2021 Dec 3;11(12):e053216	Brak poszukiwanych wartości użyteczności - raportowano wyniki jedynie dla NYHA I-II i NYHA III
RECODE-HF 2021	Boczor S, Eisele M, Rakebrandt A, Menzel A, Blozik E, Träder JM, Störk S, Herrmann-Lingen C, Scherer M; RECODE-HF study group. Prognostic factors associated with quality of life in heart failure patients considering the use of the generic EQ-5D-5L™ in primary care: new follow-up results of the observational RECODE-HF study. <i>BMC Fam Pract</i> . 2021 Oct 13;22(1):202	Brak poszukiwanych wartości użyteczności - raportowano wyniki jedynie dla NYHA I/II i NYHA III/IV
Holmlund 2019	Holmlund L, Brännström M, Lindmark K, Sandberg C, Hellström Ångerud K. Health-related quality of life in patients with heart failure eligible for treatment with sacubitril-valsartan. <i>Nurs Open</i> . 2019 Nov 19;7(2):556-562	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Gallagher 2019	Gallagher AM, Lucas R, Cowie MR. Assessing health-related quality of life in heart failure patients attending an outpatient clinic: a pragmatic approach. <i>ESC Heart Fail</i> . 2019 Feb;6(1):3-9	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Zugck 2014	Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. <i>Adv Ther</i> . 2014 Sep;31(9):961-74	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Iqbal 2010	Iqbal J, Francis L, Reid J, Murray S, Denvir M. Quality of life in patients with chronic heart failure and their carers: a 3-year follow-up study assessing hospitalization and mortality. <i>Eur J Heart Fail</i> . 2010 Sep;12(9):1002-8	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Flynn 2009	Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, Piña IL, Fine LJ, Schulman KA, Weinfurt KP; HF-ACTION Investigators. Outcomes, health policy, and managed care: relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. <i>Am Heart J</i> . 2009 Oct;158(4 Suppl):S64-71	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Gohler 2009	Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, Spertus JA, Gazelle GS, Siebert U, Cohen DJ. Utility estimates for decision-analytic modeling in chronic heart failure--health states based on New York Heart Association classes and number of rehospitalizations. <i>Value Health</i> . 2009 Jan-Feb;12(1):185-7	Niewłaściwa populacja - w badaniu oceniano pacjentów po przebytym zawale serca
Austin 2009	Austin J, Williams WR, Hutchison S. Multidisciplinary management of elderly patients with chronic heart failure: five year outcome measures in death and survivor groups. <i>Eur J Cardiovasc Nurs</i> . 2009 Mar;8(1):34-9	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

Kod badania	Publikacja	Powód wykluczenia
Eurich 2006	Eurich DT, Johnson JA, Reid KJ, Spertus JA. Assessing responsiveness of generic and specific health related quality of life measures in heart failure. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2006 Nov 24;4:89	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Spertus 2005	Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough PA, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS; Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. <i>Am Heart J</i> . 2005 Oct;150(4):707-15	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Krisch 2000	Kirsch J, McGuire A. Establishing health state valuations for disease specific states: an example from heart disease. <i>Health Econ</i> . 2000 Mar;9(2):149-58	Brak poszukiwanych wartości użyteczności
Cosiano 2022	osiano MF, Vista A, Sun JL, Alhanti B, Harrington J, Butler J, Starling R, Mentz RJ, Greene SJ. Comparing New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes Among Patients Hospitalized for Heart Failure. <i>Circ Heart Fail</i> . 2022 Oct 31.	Brak poszukiwanych wartości użyteczności

NYHA - New York Heart Association

Omówienie włączonych badań

W toku wyszukiwania opracowań, zidentyfikowano dwie prace, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy. W badaniu SHIFT 2017 uwzględniono pacjentów z HF z LVEF \leq 35% oraz BRHR \geq 75 bpm. W publikacji Holland 2010 pacjenci sami klasyfikowali się do poszczególnych stadiów NYHA na podstawie formularza, a wyniki dla NYHA I i NYHA II podawane były łącznie.

W Tab. 62 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach.

Tab. 62. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - HF.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
SHIFT 2017	W badaniu uwzględniono pacjentów z HF z LVEF \leq 35% oraz BRHR \geq 75 bpm. Jakość życia oceniano łącznie u 5313 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	NYHA I: 0,823 NYHA II: 0,738 NYHA III: 0,643 NYHA IV: 0,457
Holland 2010	W badaniu pacjenci byli klasyfikowani do poszczególnych stadiów NYHA na podstawie samodzielnie wypełnianego formularza, a wyniki dla NYHA I i NYHA II podawane były łącznie. Jakość życia oceniano łącznie u 293 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	NYHA I/II: 0,72 NYHA III: 0,53 NYHA IV: 0,47

NYHA - New York Heart Association; LVEF - frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricle ejection fraction*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); BRHR - podstawowe tętno spoczynkowe (ang. *basal resting heart rate*)

Aneks 8. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania patiromeru w ramach wnioskowanych populacji pacjentów. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania patiromeru z kosztami i efektami uwzględnionych technologii opcjonalnych tj. SoC i na podstawie powyższego porównania oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe.

Ekstrahowano dane dotyczące:

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

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 63 i Tab. 64.

Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	"Hyperkalemia"[Mesh]	6 624
#2	Hyperkalemia [Text Word]	10 756
#3	Hyperkalaemia [Text Word]	1 798
#4	Hyperpotassemia [Text Word]	154
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	11 753

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	patiromer [Text Word]	253
#7	veltassa [Text Word]	15
#8	RLY 5016 [Text Word]	2
#9	RLY5016 [Text Word]	8
#10	RLY-5016 [Text Word]	2
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	256
#12	"Economics"[Mesh]	664 252
#13	economic* [Text Word]	800 115
#14	cost* [Text Word]	899 422
#15	#12 OR #13 OR #14	1 638 696
#16	#5 AND #11 AND #15	29

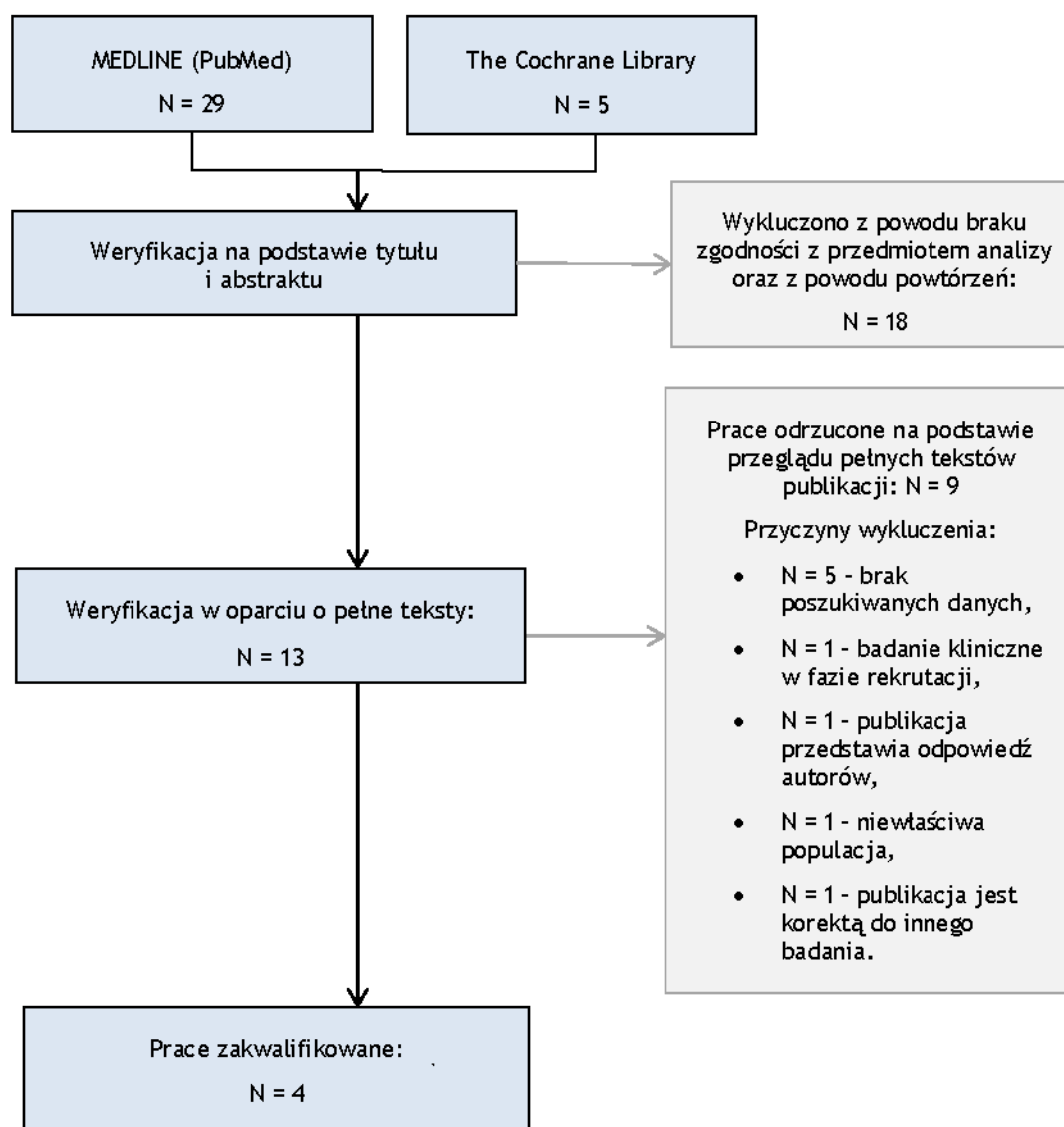
Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 05.09.2023.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	454
#2	Hyperkalemia	1 789
#3	Hyperkalaemia	403
#4	Hyperpotassemia	4
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1 999
#6	Patiromer	116
#7	veltassa	10
#8	RLY 5016	0
#9	RLY5016	12
#10	RLY-5016	0
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	121
#12	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	18 306
#13	economic*	40 217
#14	cost*	101 211
#15	#12 OR #13 OR #14	117 930
#16	#5 AND #11 AND #15	5

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). W toku przeszukiwań baz danych 34 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Do analizy włączono 4 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 16.



Rys. 16 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.

W Tab. 65 oraz Tab. 66 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 65. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
Widen 2020	Widén J, Ivarsson M, Schalin L, Vrouchou P, Schwenkglens M, Heimbürger O, Ademi Z, Sutherland CS. Cost-Effectiveness Analysis of Patiromer in Combination with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors for Chronic Kidney Disease in Sweden. <i>Pharmacoeconomics</i> . 2020 Jul;38(7):747-764
Ward 2022	Ward T, Brown T, Lewis RD, Kliess MK, de Arellano AR, Quinn CM. The Cost Effectiveness of Patiromer for the Treatment of Hyperkalaemia in Patients with Chronic Kidney Disease with and without Heart Failure in Ireland. <i>Pharmacoecon Open</i> . 2022 Sep;6(5):757-771.

González-Juanatey 2022	González-Juanatey JR, González-Franco Á, de Sequera P, Valls M, Ramirez de Arellano A, Pomares E, Nieves D. A cost-effectiveness analysis of patiromer for the treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease patients with and without heart failure in Spain. <i>J Med Econ.</i> 2022 Jan-Dec;25(1):640-649.
Ward 2023	Ward T, Lewis RD, Brown T, Baxter G, de Arellano AR. A cost-effectiveness analysis of patiromer in the UK: evaluation of hyperkalaemia treatment and lifelong RAASi maintenance in chronic kidney disease patients with and without heart failure. <i>BMC Nephrol.</i> 2023 Mar 9;24(1):47

Tab. 66. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Natale 2020	Natale P, Palmer SC, Ruospo M, Saglimbene VM, Strippoli GFM. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 6. Art. No.: CD013165.	Brak danych dla patiromeru stosowanego osobno; brak analizy ekonomicznej
PLATINUM	Patiromer Utility as an Adjunct Treatment in Patients Needing Urgent Hyperkalemia Management (PLATINUM); NCT04443608	Badanie kliniczne (faza rekrutacji)
Fischer 2022	Fischer B, Serra A, Telser H. Cost-Effectiveness of Treating Patients with Chronic Kidney Disease and Prior Hyperkalemia with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor and Patiromer: A Swiss Public Healthcare Perspective. <i>Adv Ther.</i> 2022 Apr 13	Brak poszukiwanych danych
Desai 2021	Desai NR, Alvarez PJ, Golestaneh L, Woods SD, Coca SG, Rowan CG. Healthcare utilization and expenditures associated with hyperkalemia management: a retrospective study of Medicare Advantage patients. <i>J Med Econ.</i> 2021 Jan-Dec;24(1):1025-1036	Brak poszukiwanych danych
Agarwal 2020	Agarwal R, Rossignol P, White WB, Williams B. Individual patient risk assessment and cost-benefit analysis of patiromer in AMBER - Authors' reply. <i>Lancet.</i> 2020 Aug 1;396(10247):311-312	Publikacja przedstawia odpowiedź autorów
Bounthavong 2018	Bounthavong M, Butler J, Dolan CM, Dunn JD, Fisher KA, Oestreicher N, Pitt B, Hauptman PJ, Veenstra DL. Cost-Effectiveness Analysis of Patiromer and Spironolactone Therapy in Heart Failure Patients with Hyperkalemia. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2018 Dec;36(12):1463-1473	Niewłaściwa populacja pacjentów (HF + hiperkaliemia); porównywano wpływ ACEi + patiromer + spironolakton vs. ACEi
Bounthavong 2019 - Correctiom	Bounthavong M, Butler J, Dolan CM, Dunn JD, Fisher KA, Oestreicher N, Pitt B, Hauptman PJ, Veenstra DL. Correction to: Cost-Effectiveness Analysis of Patiromer and Spironolactone Therapy in Heart Failure Patients with Hyperkalemia. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2019 Aug;37(8):1071	Korekta do badania Bounthavong 2018
Lainscak 2017	Lainscak M. How to Improve Adherence to Life-saving Heart Failure Treatments with Potassium Binders. <i>Card Fail Rev.</i> 2017 Apr;3(1):33-39	Brak poszukiwanych danych

Kod badania	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Rafique 2017	Rafique Z, Weir MR, Onuigbo M, Pitt B, Lafayette R, Butler J, Lopes M, Farnum C, Peacock WF. Expert Panel Recommendations for the Identification and Management of Hyperkalemia and Role of Patiromer in Patients with Chronic Kidney Disease and Heart Failure. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2017 Apr;23(4-a Suppl):S10-S19	Brak poszukiwanych danych

HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*)

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 4 analizy ekonomiczne, która spełniły kryteria włączenia – Widen 2020, Ward 2022, González-Juanatey 2022 i Ward 2023.

W Widen 2020 autorzy porównali patiromer vs. brak leczenia (jako brak leczenia uwzględniono: ograniczenia dietetyczne, przepisywanie SPS, zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie RAASi). W ramach analizy Widen 2020 wykazano, że leczenie patiromerem jest droższe od braku leczenia, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w badaniu ICUR mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Szwecji, a więc terapia patiromerem jest w tym kraju kosztowo efektywna.

W Ward 2022 autorzy porównali patiromer vs standardowe leczenie. W ramach analizy Ward 2022 wykazano, że leczenie patiromerem jest droższe od standardowego leczenia, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w badaniu ICUR mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Irlandii, a więc terapia patiromerem jest w tym kraju kosztowo efektywna.

W González-Juanatey 2022 autorzy porównali patiromer vs. standardowa opieka, zdefiniowana jako doraźne postępowanie w celu wyrównania stężenia potasu w surowicy oraz interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania podstawowego stężenia potasu w surowicy (interwencja dietetyczna, modyfikacja współistniejących leków itp.). W ramach analizy González-Juanatey 2022 wykazano, że leczenie patiromerem jest droższe od braku leczenia, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w badaniu ICUR mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Hiszpanii, a więc terapia patiromerem jest w tym kraju kosztowo efektywna.

W Ward 2023 autorzy porównali patiromer vs standardowe leczenie. W ramach analizy Ward 2023 wykazano, że leczenie patiromerem jest droższe od standardowego leczenia, ale wiąże się z wyższą skutecznością. Obliczony w badaniu ICUR mieści się w progu opłacalności obowiązującym w Wielkiej Brytanii, a więc terapia patiromerem jest w tym kraju kosztowo efektywna.

W Tab. 67. podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 67 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	Widen 2020	Ward 2022	González-Juanatey 2022	Ward 2023
Wskazanie	Leczenie hiperkaliemii i możliwość podtrzymania terapii RAASI u pacjentów z PChN stadium 3-4 oraz hiperkaliemii (K^+ 5,1-6,5 mEq/l).	Leczenie hiperkaliemii u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek z niewydolnością serca lub bez niewydolności serca.	Leczenie hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 z niewydolnością serca lub bez niewydolności serca leczonych RAASI.	Leczenie hiperkaliemii u pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek z niewydolnością serca lub bez niewydolności serca.
Kraj	Szwecja	Irlandia	Hiszpania	Wielka Brytania
Porównanie	Patiromer vs. brak leczenia (Brak leczenia = ograniczenia dietetyczne, przepisywanie SPS, zmniejszenie dawki lub całkowite odstawienie RAASI)	Patiromer vs. Standardowe leczenie	Komparatorem była standardowa opieka, zdefiniowana jako doraźne postępowanie w celu wyrównania stężenia potasu w surowicy oraz interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania podstawowego stężenia potasu w surowicy (interwencja dietetyczna, modyfikacja współistniejących leków itp.).	Komparatorem była standardowa opieka, zdefiniowana jako doraźne postępowanie w celu wyrównania stężenia potasu w surowicy oraz interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania podstawowego stężenia potasu w surowicy (interwencja dietetyczna, modyfikacja współistniejących leków itp.).
Perspektywa	Płatnik publiczny w Szwecji	Płatnik publiczny w Irlandii	Płatnik publiczny w Hiszpanii	Płatnik publiczny w Wielkiej Brytanii
Źródło danych klinicznych	Badanie OPAL-HK; RR dla terapii RAASI oszacowano na podstawie Xie i in.; wskaźnik umieralności pacjentów bez progresji PChN oszacowano na podstawie tablic trwania życia dostarczonych przez Urząd Statystyczny Szwecji; podsumowanie źródeł danych klinicznych znajduje się w Tabeli 2 publikacji	Badanie OPAL-HK; horyzont życia w przewlekłej chorobie nerek i niewydolności serca został wymodelowany zgodnie z wytycznymi dotyczącymi oceny technologii Health Information and Quality Authority; przyjęto miesięczną długość cyklu i obserwowano postęp choroby przez całe życie, a model został przeprowadzony i raportowany zgodnie z zaleceniami Second Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine.	Parametry kliniczne pochodzą głównie z badania OPAL-HK; Dla pacjentów z chroniczną chorobą nerek uwzględniono roczne poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, hospitalizację i śmiertelność według stadium (3-5), natomiast dla pacjentów z niewydolnością serca uwzględniono roczny wskaźnik poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych według dawki RAASI i miesięczne prawdopodobieństwo hospitalizacji według stadium (NYHA I-IV); Śmiertelność modelowano za pomocą wielowymiarowego modelu Coxa dla przeżycia wśród pacjentów z niewydolnością serca.	Badanie OPAL-HK; horyzont życia w przewlekłej chorobie nerek i niewydolności serca został wymodelowany zgodnie z wytycznymi dotyczącymi oceny technologii Health Information and Quality Authority; przyjęto miesięczną długość cyklu i obserwowano postęp choroby przez całe życie.

Stany wyróżnione w modelu	PChN stadium 3-4 z łagodną hiperkaliemią; progresja PChN (ESRD); hiperkaliemia (umiarkowana, ciężka); zdarzenia CV; stan po zdarzeniu CV (PChN stadium 3-4 z łagodną hiperkaliemią)	Pacjenci wchodzą do modelu z hiperkaliemią z samą chroniczną chorobą nerek lub z hiperkaliemią z chroniczną chorobą nerek i niewydolnością serca.	Model obejmował różne stany zdrowia, w tym ostrą hiperkaliemię, zdarzenia niepożądane, poważne niepożądane zdarzenia sercowe, hospitalizacje, zmiany w stosowaniu RAASi, śmiertelność oraz postęp chronicznej choroby nerek i niewydolności serca. Model symuluje naturalną historię choroby u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3-4 z lub bez niewydolności serca, stosując standardowe podejścia do klasyfikacji ciężkości choroby i przewidywania progresji choroby.	Pacjenci wchodzą do modelu z samą CKD lub CKD z HF. Progresję pacjentów z CKD modelowano za pomocą przejść do bardziej zaawansowanych stadiów CKD i ostatecznie schyłkowej niewydolności nerek, obejmujących oddzielne stany dializy i przeszczepu. Podobnie, progresja HF u pacjentów z CKD + HF była modelowana poprzez przejścia między klasyfikacjami NYHA (od I do IV).
Źródło wartości użyteczności	Jones-Hughes i in.; ubytki użyteczności stosowano w zależności od stanu zdrowia lub doświadczanego AE (Tabela 2 publikacji)	Szacunki użyteczności dla każdego z etapów NYHA i CKD były mierzone za pomocą indeksu EQ-5D lub KDQOL i powiększone o niedawną ocenę technologii National Institute for Health and Care Excellence; odpowiednie zdarzenia przejściowe zostały dodane do odpowiadającego im braku użyteczności w momencie wystąpienia zdarzenia.	Wykorzystano dane z opublikowanej literatury międzynarodowej, ponieważ nie było odpowiednich badań dla Hiszpanii. Wyjściowa użyteczność była zależna od wieku i płci i pochodziła z międzynarodowego badania, w którym wykorzystano dane z kwestionariusza EQ-5D z EuroQoL. Zdarzenia przejściowe były związane z brakiem użyteczności i nakładane tylko w cyklu zachorowań. Nie brano pod uwagę braku użyteczności związanego z leczeniem.	Szacunki użyteczności zostały oparte na niedawnej ocenie technologii NICE.
Horyzont obserwacji	Horyzont dożywni (maksymalnie 28 lat)	Horyzont dożywni	Horyzont dożywni.	Horyzont dożywni
Długość cyklu	1 miesiąc	12 tygodni	3 miesiące	1 miesiąc
Wyniki (ICUR/ICER)	Patiromer: koszt – 124 508 €; QALY – 4,56; LYG - 6,22 Brak leczenia: koszt – 118 398 €; QALY – 4,42; LYG - 6,06 Różnica: koszt - 6 109 €; QALY - 0,14; LYG - 0,17 ICUR = 43 307 €/QALY ICER = 36 904 €/LYG Próg opłacalności: 52 804 €/QALY	Patiromer: koszt – 183 014 €; QALY – 6,148; LYG - 8,622 Standardowe leczenie: koszt – 178 035€; QALY – 5,955; LYG - 8,368 Różnica: koszt - 4979 €; QALY - 0,194; LYG - 0,254 ICUR = 25 719 €/QALY Próg opłacalności: 45 000 €/QALY	Patiromer: koszt – 119 642€; QALY – 5,76; LYG - 7,73 Standardowe leczenie: koszt – 116 068€; QALY – 5,57; LYG - 7,50 Różnica: koszt - 3 574 €; QALY - 0,19; LYG - 0,23 ICUR = 19 092 €/QALY ICER = 15 236 €/LYG Próg opłacalności: 30 000 €/QALY	Patiromer: koszt – £116 675; QALY – 6.356; LYG - 8.935 Standardowe leczenie: koszt – £113 701; QALY – 6.156; LYG - 8.670 Różnica: koszt - £2 973; QALY - 0.201; LYG - 0.264 ICER = 16 672 £/QALY Próg opłacalności: 20 000 £/QALY

HK - hiperkaliaemia; PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); SPS - polistyrenosulfonian sodu (ang. *sodium polystyrene sulfonate*); RAASi - inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*); RR - współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); PChN - przewlekła choroba nerek; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end-stage renal disease*); CV - zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular event*); AE - działania niepożądane (ang. *adverse events*); QALY - rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life year*); LYG - dodatkowe lata życia (ang. *life years gained*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); ICER - inkrementalny współczynnik efektywności kosztów (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*)

Aneks 9. Zestawienie parametrów

Tab. 68. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ	Nie	Wytyczne AOTMIT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywności, do 80 lat	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6.1
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%.	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Wytyczne AOTMIT 2016, rozdział 1.6.2
Populacja	Dorośli z zaawansowaną PChN (PChN stadium 3b-5), którzy potencjalnie mają również HF (klasa czynnościowa I, II, III lub IV według NYHA), leczeni RAASi na początku badania	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3
Komparator	Standard opieki (SoC): doraźne postępowanie w celu korekcji K ⁺ i interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania K ⁺ (np. interwencja dietetyczna i modyfikacja przyjmowanych jednocześnie leków)	Nie	Komparator zgodny z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	■	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Badanie OPAL-HK CSR, rozdział 1.3.1
Odsetek kobiet [%]	■		
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model Markowa	Nie	Najczęściej stosowany model we wskazaniach PChN i HF, rozdział 2.2
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
AE	Możliwe jest uwzględnienie do 10 AE dla ramienia paciromeru; w ramieniu SoC nie modelowano występowania AE; w przypadku bazowym AE nie są uwzględnione	Nie	Rozdział 2.3.8
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności w zależności od wieku i płci	<p>Mężczyźni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <25 r.ż. - 0,985, • 25-34 r.ż. - 0,978, • 35-44 r.ż. - 0,969, • 45-54 r.ż. - 0,947, • 55-64 r.ż. - 0,890, • 65-74 r.ż. - 0,880, • >75 r.ż. - 0,780. <p>Kobiety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <25 r.ż. - 0,981, • 25-34 r.ż. - 0,973, • 35-44 r.ż. - 0,966, • 45-54 r.ż. - 0,924, • 55-64 r.ż. - 0,908, • 65-74 r.ż. - 0,845, • >75 r.ż. - 0,749. 	Nie	EQ-5D-5L index Polish population norms, 2021, rozdział 2.4.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
	Ogół: <ul style="list-style-type: none"> <25 r.ż. - 0,983, 25-34 r.ż. - 0,975, 35-44 r.ż. - 0,967, 45-54 r.ż. - 0,935, 55-64 r.ż. - 0,900, 65-74 r.ż. - 0,860, >75 r.ż. - 0,760. 		
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	PChN: <ul style="list-style-type: none"> 3 - 0,870, 4 - 0,850, 5 - 0,570, Dializy - 0,452 Przeszczep - 0,710. NYHA: <ul style="list-style-type: none"> I - 0,855, II - 0,771, III - 0,673, IV - 0,532. 	Nie	Gorodetskaya i in., Lee i in., Göhler i in., rozdział 2.4.2
Dekrement użyteczności związany ze zdarzeniami	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia HK - 0,000, MACE - -0,050, Hospitalizacja - -0,024, Komplikacje dializ - -0,060. 	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Założenie, Kent i in., Göhler i in., NICE CG125, Sennfalt i in., rozdział 2.4.2
Dekrement użyteczności zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem	Nie uwzględniono w przypadku bazowym; możliwe modulowanie w przypadku uwzględnienia AE ramienia patromeru	Nie	Rozdział 2.4.3
Dekrement użyteczności związany z leczeniem	Stały dekrement użyteczności związany z leczeniem można zastosować niezależnie od częstości występowania AE lub modelowanego poziomu K ² ; nie uwzględniono przy ustawieniach domyślnych	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Rozdział 2.4.4
Zużycie zasobów i koszty			
Roczne koszty PChN	PChN: <ul style="list-style-type: none"> 3 - 9 475,37 PLN, 4 - 18 517,60 PLN, 5 - 24 349,28 PLN. 	Nie	IRIDE 2018, współczynnik korekcji; rozdział 2.5.1
Koszty dializ	Roczny koszt dializ - 80 870,99 PLN Koszt dostępu do dializy - 4 981,84 PLN Jednorazowy koszt powikłań dializy - 5 891,00 PLN	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; KDOQI 2015, Statystyki NFZ, współczynnik korekcji, rozdział 2.5.1
Koszty przeszczepu	Jednorazowy koszt zabiegu przeszczepu - Perspektywa NFZ: 91 823,55 PLN; Perspektywa wspólna: 91 823,55 PLN Jednorazowy koszt usługi transplantacji narządów - 0 PLN (zawarty w kosztach zabiegu przeszczepu) Roczny koszt utrzymania przeszczepu - Perspektywa NFZ: 17 439,95 PLN Perspektywa wspólna: 19 611,82 PLN	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Statystyki NFZ; RA 2022; Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; Zarządzenie Prezesa NFZ 2023; Obwieszczenie MZ 2023; RA 2022; Zalecenia POLTRANS 2010, współczynnik korygujący rozdział 2.5.1

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Koszty NYHA	NYHA: <ul style="list-style-type: none"> I - 9 270,52 PLN, II - 7 219,73 PLN, III - 11 024,78 PLN, IV - 28 898,88 PLN. 	Nie	Czech 2013; Współczynnik inflacji wyliczony z danych GUS na lata 2011-2022, rozdział 2.5.1
Koszty zdarzeń	<ul style="list-style-type: none"> MACE - 12 754,47 PLN, Hospitalizacja - 8 142,90 PLN, Przerwanie RAASi - 72,82 PLN, Zmniejszenie dawki RAASi - 109,23 PLN, Powrót do max dawki RAASi - 109,23 PLN 	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Statystyki NFZ, Zarządzenie Prezesa NFZ 2023, współczynnik korekcji; rozdział 2.5.1
Koszty terapii RAASi	Roczny koszt RAASi: Optymalna terapia (Max) - Perspektywa NFZ: 176,74 PLN; Perspektywa wspólna: 304,38 PLN Roczny koszt RAASi: Sub-optymalna terapia (Sub-max) - Perspektywa NFZ: 88,37 PLN; Perspektywa wspólna: 152,19 PLN	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Obwieszczenie MZ 2023; Dane sprzedażowe NFZ sty-czerwiec 2023; Dane sprzedażowe NFZ sty-maj 2023, rozdział 2.5.2
Koszty leczenia hiperkaliemii	Zarówno dla ramienia patiromeru, jak i SoC: <ul style="list-style-type: none"> HK: K+ >5,5 - ≤6,0 mmol/l - 72,82 PLN HK: K+ >6,0 mmol/l - 2 843,16 PLN 	Tak, testowano w deterministycznej analizie wrażliwości	Zarządzenie Prezesa NFZ 2023, Statystyki NFZ, rozdział 2.5.4
Koszty zdarzeń niepożądanych	Nie uwzględniono w przypadku bazowym; możliwe modulowanie w przypadku uwzględnienia AE ramienia patiromeru	Nie	Rozdział 2.5.6

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; PChN - przewlekła choroba nerek (ang. *chronic kidney disease*); NYHA - New York Heart Association; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); SoC - standardowa terapia (ang. *standard of care*); HK - hiperkaliemia; RAASi - inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron (ang. *renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors*); MACE - poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*)

Aneks 10. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie paciromeru względem standardowej opieki (SoC) - doraźne postępowanie w celu korekcji K⁺ i interwencje związane ze stylem życia w celu utrzymania K⁺ (np. interwencja dietetyczna i modyfikacja przyjmowanych jednocześnie leków). Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe koszty wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”, a następnie podpięto w arkuszach „Costs & Utilities”, „RAASi dose alterations”, „RAASi breakdown”, „HK management”. Polskie dane zostały też użyte w arkuszu „Life Tables”.

Opis arkuszy znajdujących się w modelu przedstawiono w Tab. 5.

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

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający probabilistyczną analizę wrażliwości (oznaczony jako Run Simulation) umieszczono w arkuszu „Front End”. Przed przystąpieniem do generowania wyników PSA, w komórce F6 w arkuszu „Front End” należy ustawić wartość PSA, a w komórce F7 podać liczbę iteracji (maksymalnie 30 000). Czas takiej analizy to kilkadziesiąt minut.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Przycisk uruchamiający scenariuszową analizę wrażliwości (oznaczony jako Run DSA/Run Deterministic Sensitivity Analysis) umieszczono w arkuszach „Front End” oraz „DSA Control”. Czas trwania takiej analizy to około dwudziestu minut.

Spis rysunków

Rys. 1 Schemat blokowy podsumowujący stany i zdarzenia zdrowotne modelu.	16
Rys. 2 Modelowane zależności między poziomami K ⁺ a wynikami w populacji PChN.	17
Rys. 3 Modelowane zależności między poziomami K ⁺ a wynikami w populacji HF.	17
Rys. 4 Algorytm przerwania i wznowienia leczenia (perspektywa indywidualnego pacjenta).....	33
Rys. 5 Przykładowy wykres rozrzutu (opłacalności).....	42
Rys. 6 Przykładowa krzywa akceptowalności opłacalności (CEAC).	42
Rys. 7 Przykładowy wykres wyników deterministycznej analizy wrażliwości (Tornado).	44
Rys. 8 Wykres wyników deterministycznej analizy wrażliwości (Tornado), perspektywa NFZ.	67
Rys. 9 Wykres wyników deterministycznej analizy wrażliwości (Tornado), perspektywa wspólna.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Rys. 10. Wykres rozrzutu dla porównania patiromer vs Soc, perspektywa NFZ. Błąd!	Nie zdefiniowano zakładki.
Rys. 11. Krzywa akceptowalności dla patiromeru, perspektywa NFZ. Błąd!	Nie zdefiniowano zakładki.
Rys. 12. Wykres rozrzutu dla porównania patiromer vs Soc, perspektywa wspólna. Błąd!	Nie zdefiniowano zakładki.
Rys. 13. Krzywa akceptowalności dla patiromeru, perspektywa wspólna. Błąd!	Nie zdefiniowano zakładki.
Rys. 14 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - PChN.	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.
Rys. 15 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - HF.	106
Rys. 16 Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.....	Błąd! Nie zdefiniowano zakładki.

Spis tabel

Tab. 1 Dostępne charakterystyki wejściowe do opisanie modelowanej populacji pacjentów.	9
Tab. 2. Ceny Veltassa®.	12
Tab. 3 Stadia PChN - definicja.	14
Tab. 4 Klasyfikacja HF - NYHA.	15
Tab. 5 Omówienie arkusza kalkulacyjnego programu Excel.	19
Tab. 6 Wpływ związanej z leczeniem hiperkalemii i odstawieniem RAASi - miesiące 1-3.	21
Tab. 7 Wpływ związanej z leczeniem hiperkalemii i odstawieniem RAASi - miesiące 4+... ..	22
Tab. 8 Częstość występowania hiperkalemii.	22
Tab. 9 Wejścia modelu sterujące inicjacją i zarządzaniem RRT (moduł RRT).	23
Tab. 10 Miesięczne prawdopodobieństwa zmian w klasyfikacji NYHA z i bez RAASi (dowolne zastosowanie) (Źródło: Yao i in.).....	24
Tab. 11 Podsumowanie metod zastosowanych do modelowania progresji choroby i zdarzeń.	26
Tab. 12 Wyjściowe MACE, odsetek hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z PChN, według stadium PChN.	27
Tab. 13 Współczynnik zapadalności (IRR) dla MACE, hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z PChN, według podgrupy K ⁺	27
Tab. 14 Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu odnoszące się do ryzyka zdarzeń u pacjentów z PChN (OR).	28
Tab. 15 Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu dotyczące ryzyka zdarzeń u pacjentów z PChN (IRR).	28
Tab. 16 Wejściowe wskaźniki MACE i prawdopodobieństwa hospitalizacji u pacjentów z HF.	29
Tab. 17 Modyfikowalne przez użytkownika dane wejściowe modelu odnoszące się do ryzyka zdarzeń u pacjentów z HF.	29
Tab. 18 SHFM dla przeżycia pacjentów z HF.	29
Tab. 19 Współczynnik ryzyka śmiertelności (wszystkie przyczyny) u pacjentów z HF, według podgrupy K ⁺	30
Tab. 20 Tablice trwania życia - Polska 2022r.	31
Tab. 21 Przerwanie RAASi, miareczkowanie w dół i miareczkowanie w górę, według kategorii K ⁺	31
Tab. 22 Miesięczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia.	34
Tab. 23 Wyjściowa użyteczność określona przez wiek i płeć - wartości dla Polski.	35
Tab. 24 Użyteczności stanu zdrowia i dekrementy użyteczności zdarzeń.	36
Tab. 25 Koszty stanu zdrowia i zdarzeń.	38
Tab. 26 Koszty związane ze stosowaniem RAASi.	39

Tab. 27 Roczne koszty opieki medycznej według poziomów K ⁺	39
Tab. 28 Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza utrzymania).....	39
Tab. 29 Podsumowanie kosztów leczenia patiromerem i SoC.	40
Tab. 30. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.....	45
Tab. 31. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	48
Tab. 32 Długoterminowe badania, w których uwzględniono pacjentów z hiperkaliemią stosujących patiromer.	50
Tab. 33 Opis analiz ekonomicznych - walidacja konwergencji.	56
Tab. 34. Wyniki analizy podstawowej: patiromer vs SoC.	57
Tab. 35 Wyniki analizy scenariuszowej: Patiromer vs SoC, perspektywa NFZ.....	60
Tab. 36 Wyniki analizy scenariuszowej: Patiromer vs SoC, perspektywa wspólna.	67
Tab. 37 Roczna stopa zdarzeń hiperkaliemii (miesiąc 4+).	79
Tab. 38 Częstość występowania zdarzeń hiperkaliemii (miesiąc 1-3).	80
Tab. 39 Odstawienie RAASi i zmniejszanie dawki (miesiące 2-3).	81
Tab. 40 Odstawienie RAASi i zmniejszanie dawki (miesiące 4+).	82
Tab. 41 Zmienne używane do obliczania wyniku SHFM i powiązanych współczynników ryzyka.....	83
Tab. 42 Użyteczność stanu zdrowia dializy.....	85
Tab. 43 Koszty zmniejszenia dawki RAASi.	86
Tab. 44 Koszty zwiększenia dawki RAASi.	86
Tab. 45 Koszty zaprzestania terapii RAASi.	86
Tab. 46 Ważony roczny koszt RAASi - optymalna terapia.	88
Tab. 47 Ważony roczny koszt RAASi - sub-optymalna terapia.	89
Tab. 48 Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza utrzymania): K ⁺ >5,5 do ≤6 mmol/l.	92
Tab. 49 Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza utrzymania): K ⁺ >6 mmol/l.	92
Tab. 50 Koszt dializ.	93
Tab. 51 Koszty przeszczepu.....	93
Tab. 52 Dane do wyprowadzenia kosztu MACE.	94
Tab. 53 Dane do obliczenia współczynnika inflacji w latach 2011-2022.	95
Tab. 54 Koszty zmienione przez współczynnik inflacji.	95
Tab. 55. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.2023 - PChN.	98
Tab. 56. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	99
Tab. 57. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	100
Tab. 58. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - PChN.	104

Tab. 59. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.2023 - HF.....	105
Tab. 60. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności.	106
Tab. 61. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności.	107
Tab. 62. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - HF.....	108
Tab. 63. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 05.09.2023.	109
Tab. 64. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane, 05.09.2023. ..	110
Tab. 65. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	111
Tab. 66. Prace wykluczone z przeglądu analiz ekonomicznych.	112
Tab. 67 Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.....	114
Tab. 68.Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie podstawowej.	117

Bibliografia

- AEK Veltassa 2023** Veltassa® (patiomer wapniowy z sorbitolem) w leczeniu hiperkaliemii. Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, 2023.
- AOTMIT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- APD Veltassa 2023** Veltassa® (patiomer wapniowy z sorbitolem) w leczeniu hiperkaliemii. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- BIA Veltassa 2023** Veltassa® (patiomer wapniowy z sorbitolem) w leczeniu hiperkaliemii. Analiza wpływu na budżet. Warszawa, 2023.
- CADTH 2021** CADTH Reimbursement Recommendation Patiomer (Veltassa)
- Cooper i in.** Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):609-19
- Czech 2013** The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care; Marcin Czech, Grzegorz Opolski, Tomasz Zdrojewski, Jacek S. Dubiel, Barbara Wizner, Dorota Bolisęga, Małgorzata Fedyk-Lukasik, Tomasz Grodzicki; *Kardiologia Polska* 2013;71(3):224-232.
- Dane sprzedażowe NFZ sty-czerwiec 2023** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-czerwiec 2023 r
- Dane sprzedażowe NFZ sty-maj 2023** Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za okres styczeń-maj 2023 r
- EQ-5D-5L PL 2021** EQ-5D-5L index Polish population norms, 2021
- ESC** 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure;
- Flather i in.** Flather MD, Yusuf S, Køber L, Pfeffer M, Hall A, Murray G, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet.* 2000;355(9215):1575-81
- Ford i in.** Ford E, Adams J, Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. *BMJ Open.* 2012;2(5):e001094
- Go i in.** Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(13):1296-305.
- Göhler i in.** Göhler A, Geisler BP, Manne JM, Kosiborod M, Zhang Z, Weintraub WS, et al. Utility Estimates for Decision-Analytic Modeling in Chronic Heart Failure—Health States Based on New York Heart Association Classes and Number of Rehospitalizations. *Value in Health.* 2009;12(1):185-7
- Gorodetskaya i in.** Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu C-Y, Bindman AB, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney international.* 2005;68(6):2801-8

- GUS** <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-pot-inflacja-/roczne-wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych/>
- GUS próg** Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2022 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2018-2020
- Horne i in.** Horne L, Ashfaq A, MacLachlan S, Sinsakul M, Qin L, LoCasale R, et al. Epidemiology and health outcomes associated with hyperkalemia in a primary care setting in England. *BMC Nephrology*. 2019;20(1):85
- IRIDE 2018** Jommi C, Armeni P, Battista M, di Procolo P, Conte G, Ronco C, Cozzolino M, Costanzo AM, di Luzio Paparatti U, Concas G, Remuzzi G; IRIDE Study Group. The Cost of Patients with Chronic Kidney Failure Before Dialysis: Results from the IRIDE Observational Study. *Pharmacoecoon Open*. 2018 Dec;2(4):459-46
- Karim i in.** Karim A, Farrugia D, Cheshire J, Mahboob S, Begaj I, Ray D, et al. Recipient Age and Risk for Mortality After Kidney Transplantation in England. *Transplantation*. 2014;97(8):832-8.
- KDOQI 2015** KDOQI Clinical Practice Guideline Hemodialysis Update 2015; dostęp online: https://www.kidney.org/sites/default/files/KDOQI-Clinical-Practice-Guideline-Hemodialysis-Update_Public-Review-Draft-FINAL_20150204.pdf
- Kent i in.** Kent S, Briggs A, Eckermann S, Berry C. Are value of information methods ready for prime time? An application to alternative treatment strategies for NSTEMI patients. *International journal of technology assessment in health care*. 2013;29(04):435-42
- Krogager i in.** Krogager ML, Eggers-Kaas L, Aasbjerg K, Mortensen RN, Køber L, Gislason G, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2015:pvv026
- Lee i in.** Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Current medical research and opinion*. 2005;21(11):1777-83
- Linde i in.** Linde C, Bakhai A, Furuland H, Evans M, McEwan P, Ayoubkhani D, et al. Real-World Associations of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Dose, Hyperkalemia, and Adverse Clinical Outcomes in a Cohort of Patients With New-Onset Chronic Kidney Disease or Heart Failure in the United Kingdom. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(22):e012655
- Luo i in.** Luo J, Brunelli SM, Jensen DE, Yang A. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(1):90-100
- NBP** <https://www.nbp.pl/home.aspx?f=/kursy/kursya.html>
- NHSBT** NHS Blood and Transport. Annual report on kidney transplantation. 2019
- NICE CG125** National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline [CG125]: Chronic kidney disease (stage 5): peritoneal dialysis 2011 08 December 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg125>.
- NICE TA599** National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance [TA599]: Sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalaemia. 2019
- Nuijten i in.** Nuijten M, Andress DL, Marx SE, Curry AS, Sterz R. Cost Effectiveness of Paricalcitol versus a non-selective vitamin D receptor activator for secondary hyperparathyroidism in the UK: a chronic kidney disease markov model. *Clin Drug Investig*. 2010;30(8):545-57

Obwieszczenie MZ 2023	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r.
OPAL-HK CSR	Vifor Pharma. OPAL-HK CSR. Data on file.; 2014
PRAISE	Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model prediction of survival in heart failure. <i>Circulation</i> . 2006;113(11):1424-33.
RA 2022	Clinical Practice Guideline Post-Operative Care in the Kidney Transplant Recipient; The Renal Association; 2017 (review: 2022)
Renal Registry - 8th report	UK Renal Association. UK Renal Registry 8th Annual Report 2004. 2004 February 2021. Available from: https://renal.org/about-us/who-we-are/uk-renal-registry
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Sennfalt i in.	Sennfalt K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis--a cost-utility analysis. <i>Peritoneal Dialysis International</i> . 2002;22(1):39-47
Stadia NYHA	American Heart Association. Classes of Heart Failure 2021 [Available from: https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure .
Stadia PChN	UK Kidney Association. CKD Stages 2021 [Available from: https://ukkidney.org/health-professionals/information-resources/uk-eckd-guide/ckd-stages .
Statystyki NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a , załącznik nr 1a do zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
Trwanie życia w 2009r.	Trwanie życia w 2019 r.; Główny Urząd Statystyczny; Warszawa 2020 r.; ISSN 1507-1340
UK Renal Registry - 23rd report	UK Renal Association. UK Renal Registry 23rd Annual Report 2021. 2021 February 2021. Available from: https://renal.org/about-us/who-we-are/uk-renal-registry .
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
WHO DDD	https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
Xie i in.	Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> . 2016;67(5):728-41
Yao i in.	Yao G, Freemantle N, Calvert MJ, Bryan S, Daubert J-C, Cleland JG. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. <i>European heart journal</i> . 2007;28(1):42-51
Zalecenia POLTRANS 2010	ZALECENIA DOTYCZĄCE LECZENIA IMMUNOSUPRESYJNEGO PO PRZESZCZEPIENIU NARZĄDÓW UNACZYNIOWYCH; Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, Zespół ds. Leczenia Immunosupresyjnego Krajowej Rady

Transplantacyjnej i Konsultanta Krajowego w dziedzinie Transplantologii
Klinicznej; Warszawa, grudzień 2010

**Zarządzenie
Prezesa NFZ
2023**

ZARZĄDZENIE Nr 68/2023/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA
w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju
świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie; załącznik nr 1

**Zarządzenie
Prezesa NFZ
2023**

Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 12/2023/DSOZ zmieniające zarządzenie w
sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie
świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka
specjalistyczna; załącznik nr 5b