

Analiza Ekonomiczna

Jardiance[®] (empagliflozyna)

w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², lub
- eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem,

stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. [REDACTED]

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Boehringer Ingelheim sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 11 października 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	10
ANALIZA EKONOMICZNA	15
1 Cel analizy.....	16
2 Problem decyzyjny	17
2.1 Populacja	17
2.2 Oceniana interwencja.....	18
2.3 Komparatory.....	18
2.4 Efekty zdrowotne.....	20
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Jardiance i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	21
4 Metodyka analizy ekonomicznej	25
4.1 Strategia analityczna.....	25
4.2 Technika analityczna.....	26
4.1 Perspektywa analizy.....	28
4.2 Horyzont czasowy.....	28
4.3 Dyskontowanie	28
5 Struktura modelu ekonomicznego	29
5.1 Stany zdrowotne zgodne z klasyfikacją KDIGO	30
5.2 Powikłania według stanów zdrowotnych.....	32
6 Parametry kliniczne modelu	32
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	33
6.2 Progresja przewlekłej choroby nerek.....	35
6.2.1 Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)	35
6.2.2 Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (uACR)	37
6.3 Powikłania uwzględnione w modelu.....	38
6.3.1 Schyłkowa niewydolność nerek.....	38
6.3.2 Powikłania sercowo-naczyniowe.....	39
6.3.3 Zaburzenia metaboliczne i mineralne oraz powikłania kostne	39
6.3.4 Niedokrwistość.....	39
6.3.5 Cukrzyca	39

6.3.6	Nadciśnienie tętnicze	40
6.3.7	Ostre uszkodzenie nerek	40
6.3.8	Zakażenia	40
6.3.9	Rak urotelialny oraz rak nerki	40
6.3.10	Pozostałe powikłania	40
6.3.11	Hospitalizacja bez względu na przyczynę	41
6.4	Śmiertelność	41
7	Użyteczności stanów zdrowia	42
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	42
7.1.1	Cel	42
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	42
7.2	Ocena jakości życia w badaniu <i>EMPA-KIDNEY</i>	51
7.3	Użyteczności przyjęte w modelu	52
8	Analiza kosztów	55
8.1	Koszty lekowe	56
8.1.1	Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance)	56
8.1.2	Standardowe leczenie przewlekłej choroby nerek (SoC)	58
8.2	Koszty stanów zdrowotnych PChN wg KDIGO	60
8.3	Koszty zdarzeń i powikłań klinicznych	64
8.3.1	Powikłania sercowo-naczyniowe	65
8.3.2	Schyłkowa faza choroby nerek	65
8.3.3	Zaburzenia metaboliczne i mineralne	68
8.3.4	Powikłania kostne	68
8.3.5	Zakażenia	68
8.3.6	Niedokrwistość	69
8.3.7	Nowotwory	69
8.3.8	Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	69
8.3.9	Amputacje	69
9	Zestawienie parametrów modelu	70
9.1	Analiza podstawowa	70
9.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	91
9.2.1	Kierunkowa analiza wrażliwości	92
9.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	93

9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości.....	94
10	Walidacja modelu.....	97
10.1	Walidacja wewnętrzna modelu	97
10.2	Walidacja konwergencji.....	98
10.3	Walidacja zewnętrzna	98
11	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (EMPA + SoC vs SoC)	101
11.1	Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa).....	102
11.1.1	Zestawienie kosztów	102
11.1.2	Zestawienie wyników zdrowotnych	103
11.2	Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA) ..	108
11.2.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS).....	108
11.2.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	109
11.3	Analiza progowa (analiza podstawowa)	109
11.4	Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności.....	111
11.4.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)	111
11.4.1.1	Kierunkowa analiza wrażliwości	111
11.4.1.1	Scenariuszowa analiza wrażliwości	115
11.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	117
11.4.2.1	Kierunkowa analiza wrażliwości	117
11.4.2.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	120
11.5	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności	123
11.5.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS).....	123
11.5.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS).....	127
12	Ograniczenia analizy.....	131
13	Dyskusja	131
14	Wnioski końcowe	135
15	Załączniki.....	136
15.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	136
15.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	136
15.2.1	Metodyka.....	136
15.2.1.1	Cel	136
15.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	136
15.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	137

15.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych	138
15.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	144
15.2.5	Źródła danych z przeglądów systematycznych włączonych w ramach przeglądu użyteczności	148
15.3	Refundowane substancje czynne stosowane w ramach standardowej opieki nad pacjentami z PChN	150
15.4	Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	152
Spis Tabel		153
Spis Wykresów		155
Piśmiennictwo		156

Wykaz skrótów

ACEi	Inhibitory konwertazy angiotensyny (z ang. <i>Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AKI	Ostre uszkodzenie nerek (z ang. <i>Acute Kidney Injury</i>)
AKL	Analiza Kliniczna
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARB	Antagoniści receptorów dla angiotensyny II
AW	Analiza wrażliwości
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
AWTTC	<i>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre</i>
b.d.	Brak danych
BIA	Analiza wpływu na budżet (z ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CEA	Analiza kosztów-efektywności (z ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CEAC	Krzywa akceptowalności kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Acceptability Curve</i>)
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CKD-PC	<i>Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium</i>
CMA	Analiza minimalizacji-kosztów (z ang. <i>Cost-Minimization Analysis</i>)
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. <i>Consumer Price Index</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (z ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CV	(zdarzenia) sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardio-Vascular</i>)
CVD	Choroba sercowo-naczyniowa (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
CZN	Cena zbytu netto
DAPA	Dapagliflozyna
eGFR	Szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMPA	Empagliflozyna
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i>)
ESKD/ESRD	Schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end-stage kidney/renal disease</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschus</i>

GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>Glucagon-like peptide-1</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorite de Sante</i>
HbA1c	Hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)
HDL	Lipoproteina o wysokiej gęstości (z ang. <i>High-Density Lipoprotein</i>)
HF	Niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HRQoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
HUI	Health Utility Index
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (z ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems</i>)
ICER	Inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (z ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)
IQWiG	<i>Institute für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDQOL	<i>Kidney Disease Quality of Life Instrument</i>
KRT/RRT	Leczenie nerkozastępcze (z ang. <i>Kidney/Renal Replacement Therapy</i>)
LVEF	Frakcja wyrzutowa lewej komory (z ang. <i>Left Ventricular Ejection Fraction</i>)
LY	Przeżycie całkowite
LYG	Zyskane lata życia (z ang. <i>Life Years Gained</i>)
MCS	Podsumowanie. Komponentów Mentalnych (z ang. <i>Mental Component Summary</i>)
MDRD	Równanie MDRD (ang. <i>Modification of Diet in Renal Disease study equation</i>)
MEPS	Medical Expenditure Panel Survey
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	Nie dotyczy
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGT	<i>Normal Glucose Tolerance</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMB	Zysk netto (z ang. <i>Net Monetary Benefit</i>)
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy

PAD	Choroba tętnic obwodowych (ang. <i>Peripheral Arterial Disease</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBO	Placebo
PChN	Przewlekła choroba nerek
PCS	Podsumowanie Komponentów Fizycznych (z ang. <i>Physical Component Summary</i>)
PDD	Przepisana dawka dobową (z ang. <i>Prescribed Daily Dose</i>)
PICO	Schemat określający kolejność analizy poszczególnych elementów badań: populacji, interwencji, punkty końcowe (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcomes</i>)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PPP	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
PPP+P	Perspektywa wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>Quality-Adjusted Life Year</i>)
RAS	Układ renina-angiotensyna
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWD	<i>Real World Data</i>
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SGLT-2i	Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (ang. <i>sodium-glucose transport proteins</i> ; „flozyny”)
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SOR	Szpitalny oddział ratunkowy
T2DM	Cukrzyca typu 2 (ang. <i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TC	Cholesterol całkowity (z ang. <i>Total Cholesterol</i>)
uACR	Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (z ang. <i>Albumin/Creatinine Ratio</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
UKKA	<i>UK Kidney Association</i>
uPCR	Stosunek białka do kreatyniny w moczu (z ang. <i>Protein/Creatinine Ratio</i>)
WTP	Gotowość płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (z ang. <i>Willingness To Pay</i>)

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Zapisy te wskazują, że wnioskowane jest rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej empagliflozyny o chorych:

- z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² bez albuminurii lub białkomoczu, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Dokument stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu

produktu leczniczego Jardiance w następujących prezentacjach:

- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 28 tabl. (EAN: 05909991138509)
- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 30 tabl. (EAN: 05909991138516)
- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 14 tabl. (EAN: 05909991138493)
- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 60 tabl. (EAN: 05909991138523)

w proponowanym wskazaniu, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (z odpłatnością 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”).

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Boehringer Ingelheim sp. z o.o.

Metodyka

Definicję populacji i dobór komparatorów oparto na analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*), wykorzystując schemat PICO (populacja, interwencja, komparatory, punkty końcowe).

Populację docelową (P) analizy stanowili dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii. Rozważana populacja jest zgodna z zakresem wskazań klinicznych, w których zarejestrowana do

stosowania jest empagliflozyna na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Jardiance*) oraz zasadniczo zgodna z populacją ITT badania rejestracyjnego *EMPA-KIDNEY*, na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji.

Ocenianą interwencją (I) stanowi zastosowanie **empagliflozyny** (produkt leczniczy *Jardiance*), jako terapii dodanej do standardowej terapii (farmakoterapii, procedur medycznych i technologii nielekowych; SoC) przewlekłej choroby nerek.

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*) jako komparator dla wnioskowanej interwencji wybrano **standardowe leczenie przewlekłej choroby nerek (SoC)**, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacyjnym w Polsce.

Porównania EMPA + SoC z SoC dla wnioskowanej populacji przeprowadzono preferowaną w warunkach polskich techniką **kosztów-użyteczności (CUA)** oraz kosztów-efektywności (CEA).

Główną miarę efektu zdrowotnego (O) dla porównania z SoC stanowiły **lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. Quality-Adjusted Life Years)**. Kluczowe dane dotyczące skuteczności klinicznej, bezpieczeństwa oraz zużycia empagliflozyny, pochodziły z randomizowanego badania klinicznego III fazy *EMPA-KIDNEY* (główna publikacja *Herrington 2023*). W badaniu dokonano bezpośredniego (w formule *head-to-head*) porównania wnioskowanej interwencji oraz uwzględnionego w analizie komparatora (SoC), co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

Do obliczeń wykorzystano model farmakoekonomiczny oparty o mikrosymulacje, przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel,

udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich.

Wykorzystany model ekonomiczny użyto w wcześniejszym wniosku o objęcie refundacją produktu *Jardiance* we wskazaniu leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii (*AE Jardiance PChN 2023*). Struktura i założenia modelu zostały pozytywnie zweryfikowane przez Agencję (*AWA Jardiance PChN 2023*).

Model mikrosymulacyjny znajduje zastosowanie w przypadkach, kiedy prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi zależy od historii choroby oraz charakterystyki wyjściowej poszczególnych pacjentów, tak jak w przypadku PChN. Mikrosymulacje przeprowadzono dla 1 000 indywidualnych pacjentów. Modelowanie naturalnego przebiegu choroby wykonano w oparciu o dane zidentyfikowane w literaturze, a głównym źródłem danych dotyczących skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii było badanie *EMPA-KIDNEY*. Stany zdrowotne zostały zdefiniowane zgodnie z klasyfikacją KDIGO.

W modelu przyjęto **dożywotni horyzont czasowy** (maksymalnie 50 lat od rozpoczęcia leczenia), zalecany przez polskie wytyczne HTA w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego.

We wszystkich stanach zdrowotnych pacjent może doświadczyć tego samego zestawu

powikłań PChN, jednak ryzyko wystąpienia powikłania różni się w zależności od poziomów eGFR, uACR i innych czynników ryzyka, dlatego też jako główne elementy oceny wykorzystano stany zdrowotne podzielone względem zakresów eGFR i albuminurii. Dodatkowo w modelu wyszczególniono następujące zdarzenia ostre i długoterminowe powikłania: schyłkowa niewydolność nerek, choroby sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar niedokrwienny mózgu, dławica piersiowa, niewydolność serca), powikłania (np. cukrzyca, nadciśnienie tętnicze), zaburzenia metaboliczne i mineralne oraz powikłania kostne (w tym złamania, wtórna nadczynność przytarczyc, hipokalcemia i hiperfosfatemia), zakażenia (układu oddechowego, moczowo-płciowego, żołądkowo-jelitowego, krwi itp.), ostre uszkodzenie nerek, a także niedokrwistość, inne powikłania (hiperurykemia/dna moczanowa, hiperkaliemia i kwasica metaboliczna) czy hospitalizacje niezależnie od przyczyny (jako alternatywa dla powikłań wyszczególnionych powyżej).

Analizę kosztów przeprowadzono z **perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP)** oraz **perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP+P)**.

W analizie podstawowej uwzględniono koszty empagliflozyny oraz koszty standardowej terapii PChN, oszacowane [REDAKTOWANE], wykazu leków refundowanych z listy refundacji aptecznej (załącznik A1 do MZ 17/06/2024) oraz danych dotyczących wielkości kwot refundacji za rok 2023 (NFZ 07/06/2024). W analizie podstawowej uwzględniono również zakładaną możliwość nabywania bezpłatnie produktu Jardiance przez świadczeniobiorców powyżej 65 roku życia w ramach wykazu D2 (MZ 17/06/2024). Koszty stanów zdrowotnych obliczono wykorzystując roczne

wskaźniki zdarzeń (opieki szpitalnej, wizyt ambulatoryjnych, wezwania karetki, wizyt na SOR oraz wizyt u lekarza rodzinnego, raportowanych w stanach zdrowotnych względem eGFR i uACR) oraz odpowiednio: kosztów hospitalizacji w ramach JGP (*statystyki.nfz.gov.pl*) dla opieki szpitalnej, świadczeń specjalistycznych (NFZ 57/2023/DSOZ) dla wizyt ambulatoryjnych, koszt funkcjonowania dobo-karetki (AOTMiT WT.5403.25.2021) oraz liczby udzielonych świadczeń przez zespoły ratownictwa medycznego w ciągu roku (UR NFZ 5/2024/IV) dla wezwania karetki, kosztów świadczeń diagnostycznych udzielanych pacjentom (NFZ 67/2024/DSM) dla wizyt na SOR, kosztu funkcjonowania oddziału intensywnej terapii w ramach szpitala tymczasowego (AOTMiT WT.541.12.2020) zaktualizowanej o CPI dla opieki intensywnej terapii liczbę osób objętych opieką lekarza POZ (UR NFZ 5/2024/IV) oraz stawkę kapitacyjną dla świadczenia lekarza POZ (NFZ 61/2024/DSOZ) dla wizyt u lekarza rodzinnego.

Cenę urzędową empagliflozyny (leku Jardiance) oraz instrument dzielenia ryzyka (RSS) przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją.

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

Celem walidacji wyników niniejszej analizy wykonano przegląd systematyczny badań ekonomicznych dotyczących stosowania empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu, a także przegląd zagranicznych raportów agencji HTA oceniających empagliflozynę jako terapię

dotaną do SoC w ramach leczenia przewlekłej choroby nerek.

Analizę wykonano zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi Oceny Technologii Medycznych, przygotowanymi przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023).

Wyniki analizy podstawowej (CUA, CEA)

Dodanie empagliflozyny do standardowej farmakoterapii PChN prowadzi do:

- [REDAKTOWANE] całkowitych kosztów leczenia PChN: [REDAKTOWANE] (z RSS) / 13,7 tys. zł (bez RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz [REDAKTOWANE] (z RSS) / 14,7 tys. zł (bez RSS) z perspektywy płatnika publicznego,
- dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,84 QALY i 1,04 LYG,

co oznacza że wnioskowana technologia (EMPA + SoC) [REDAKTOWANE]

Analiza progowa

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu opłacalności, wynosi [REDAKTOWANE] (z RSS) i [REDAKTOWANE] (bez RSS) za tabletkę w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz [REDAKTOWANE] (z RSS) i [REDAKTOWANE] (bez RSS) za tabletkę w analizie z perspektywy płatnika publicznego. [REDAKTOWANE]

Istnienie progowych cen z perspektywy NFZ – pomimo, że kwota refundacji NFZ w wykazie A1 jest limitowana przez cenę podstawy limitu (produktu Forxiga) – wynika z faktu, że części świadczeniobiorcom (65+ lat) przysługuje bezpłatne nabycie produktu Jardiance, przez co ważony koszt leku dla płatnika może osiągać dowolny poziom przy odpowiednio wysokiej cenie urzędowej.

Analiza wrażliwości

Przeprowadzono rozbudowaną analizę wrażliwości, na którą składały się kierunkowa i scenariuszowa analiza deterministyczna oraz analiza probabilistyczna.

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości oceniana technologia [REDAKTOWANE]

W przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości EMPA+SoC [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wyniosło [REDAKTOWANE] w zależności od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia RSS.

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w terapii dodanej do standardowego leczenia przewlekłej choroby nerek, jest strategią

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2), u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek z:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Zapisy te wskazują, że wnioskowane jest rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej empagliflozyny o chorych:

- z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² bez albuminurii lub białkomoczu (ACR < 30 mg/g), stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem (ACR ≥ 30 mg/g), stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Stanowi to odpowiedź na niezaspokojone potrzeby części chorych z przewlekłą chorobą nerek, nieobjętych refundacją flozyn.

Analiza została wykonana na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego, firmy Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. w związku z planowanym złożeniem wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Jardiance w następujących prezentacjach:

- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 28 tabl. (EAN: 05909991138509)
- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 30 tabl. (EAN: 05909991138516)
- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 14 tabl. (EAN: 05909991138493)
- Jardiance tabletki powlekane 10 mg, 60 tabl. (EAN: 05909991138523)

w proponowanym wskazaniu, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę (z odpłatnością 30%, w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*), w pierwszym etapie analizy ekonomicznej sprecyzowano kontekst kliniczny badanej technologii, posługując się schematem PICO:

- **Populacja**, w której dana interwencja ma być stosowana,
- **Interwencja**, rozważana do zastosowania,
- **Komparatory**, tzn. technologie opcjonalne obecnie dostępne dla pacjentów,
- **Efekty zdrowotne**, na których oparte będą rozważania ekonomiczne.

Kontekst kliniczny rozważany w analizach: ekonomicznej, wpływu na budżet oraz klinicznej jest zgodny z opisanym we wniosku o finansowanie produktu leczniczego Jardiance ze środków publicznych.

2.1 Populacja

Populację docelową dla produktu leczniczego Jardiance stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oraz (i) eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² (bez albuminurii i białkomoczu), stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub (ii) eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*).

Rozważana populacja docelowa jest zgodna z zakresem wskazań klinicznych, w których zarejestrowana do stosowania jest empagliflozyna na terenie Unii Europejskiej (*ChPL Jardiance*).

Charakterystyka populacji ujętej w niniejszej analizie jest zasadniczo zgodna z populacją ITT (z ang. *intent to treat*) badania rejestracyjnego *EMPA-KIDNEY* (publikacja główna: *Herrington 2023*), na wynikach którego oparto oszacowanie efektywności klinicznej wnioskowanej interwencji. Szczegółowy opis badania *EMPA-KIDNEY* znajduje się w analizie klinicznej (*AKL Jardiance PChN 2024*).

2.2 Oceniana interwencja

Wnioskowaną interwencję stanowi zastosowanie leku Jardiance (empagliflozyna), jako terapię dodaną do standardowego leczenia PChN (EMPA + SoC). Interwencje stosowane w ramach terapii standardowej omówiono szerzej w Rozdziale 2.3.

Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2, z ang. *sodium-glucose cotransporter 2*). SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Empagliflozyna między innymi zmniejsza wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki (*ChPL Jardiance*).

Lek Jardiance dostępny jest w postaci tabletek powlekanych, podawanych doustnie, o mocy 10 mg oraz 25 mg. Zalecana dawka empagliflozyny w leczeniu pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wynosi 10 mg raz na dobę. Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z $eGFR < 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (*ChPL Jardiance*). Analogiczne dawkowanie stosowano również w badaniu *EMPA-KIDNEY* (publikacja główna: *Herrington 2023*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 24/10/2023*) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (*AOTMiT 2016*).

Na etapie analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*) jako komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano **optimalne leczenie przewlekłej choroby nerek (SoC)**, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacyjnym w Polsce (*MZ 17/06/2024*). Porównania terapii EMPA + SoC z SoC dla wnioskowanej populacji przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (szczegóły dotyczące wybranej metodyki analizy zob. Rozdział 4).

Leczenie przewlekłej choroby nerek należy dostosować m.in. do stopnia zaawansowania choroby oraz do innych chorób przewlekłych zdiagnozowanych u pacjenta. Terapia powinna celować w przyczynę PChN oraz obejmować mechanizmy zapobiegające postępowi choroby (*Jazienicka-Kiełb 2022*).

W ramach badania *EMPA-KIDNEY* (*Herrington 2023*) pacjenci w momencie włączenia do badania stosowali w ramach standardu leczenia leki z następujących grup terapeutycznych:

- inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) oraz antagoniści receptora angiotensyny II (ARB), podsumowane w badaniu jako inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS),
- leki moczopędne (np. diuretyki),
- leki wpływające na gospodarkę lipidową (np. statyny).

Stosowanie tych grup lekowych w ramach polskiej praktyki klinicznej zostało potwierdzone przez [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Częstość stosowania wymienionych schematów leczenia w badaniu *EMPA-KIDNEY*, a także [REDACTED] podsumowano w tabeli poniżej:

Tabela 1. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu *EMPA-KIDNEY* oraz w warunkach polskiej praktyki klinicznej.

Grupa leków	Odsetek pacjentów stosujących	
	w badaniu <i>EMPA-KIDNEY</i>	w polskiej praktyce klinicznej
Inhibitory RAS (ACEi/ARB)	85,2%	■
Leki moczopędne (diuretyki)	42,6%	■
Leki wpływające na gospodarkę lipidowa (statyny)	66,3%	■

Szczegóły dotyczące aktualnych wytycznych klinicznych odnośnie leczenia przewlekłej choroby nerek oraz rozważań dotyczących procesu doboru komparatorów znajdują się w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*).

2.4 Efekty zdrowotne

Analizę ekonomiczną, w tym modelowanie przebiegu choroby i przeżycia pacjentów oraz efektywność kliniczną porównywanych technologii oparto o wyniki badania RCT *EMPA-KIDNEY*. Głównym punktem końcowym ocenianym w ramach tego badania było pierwsze wystąpienie progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Jako dodatkowe punkty końcowe oceniano zdarzenia hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z dowolnej przyczyny (pierwszej oraz każdej kolejnej) oraz śmierci z dowolnej przyczyny. Inne dodatkowe punkty końcowe obejmowały progresję choroby nerek, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz złożony punkt końcowy zdarzenia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (*Herrington 2023*).

W modelu wyszczególniono stany zdrowotne zgodnie z klasyfikacją KDIGO (względem wartości współczynnika eGFR oraz albumin oznaczonych w moczu) – zakresy wartości dla uwzględnionych stanów zdrowotnych przedstawiono w Rozdziale 5.1.

Dla każdego schematu leczenia obliczono uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*) oraz uzyskane lata życia (LYG, ang. *Life Years Gained*), miary efektu zdrowotnego rekomendowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w ocenie technologii medycznych (*AOTMiT 2016*) oraz odpowiadające minimalnym wymaganiom, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją, określonym w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (*MZ 24/10/2023*).

3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Jardiance i wnioskowane warunki objęcia refundacją

Produkt leczniczy Jardiance (prezentacja 28 tabl. powł. po 10 mg) jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece (załącznik A1 do MZ 17/06/2024) z odpłatnością 30%. Zakres obecnych wskazań objętych refundacją to:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród następujących: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość,
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF $\leq 50\%$ oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA: -pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów (z frakcją wyrzutową z LVEF $\leq 40\%$) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%);
- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Produkt leczniczy Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 28 szt. umieszczony jest w grupie limitowej „251.0, Dostępne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, w której oprócz empagliflozyny refundowane są również kanagliflozyna (lek Invokana®) oraz dapagliflozyna (lek Forxiga®). Podstawę limitu w grupie wyznacza obecnie cena hurtowa produktu Forxiga®.

Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance (MZ 17/06/2024).

Prezentacja	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania ¹⁾	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Jardiance, 28 tabl. a 10 mg	136,10 zł	146,99 zł	144,27 zł	155,81 zł	171,86 zł	149,41 zł	30%	67,27 zł

1) Podstawę grupy limitowej stanowi produkt leczniczy Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg.

Produkt leczniczy Jardiance (jak również inne refundowane inhibitory SGLT2 – Forxiga® i Invokana®), są ponadto umieszczone w wykazie leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 roku życia (zał. D2 do MZ 17/06/2024).

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu Jardiance w następujących prezentacjach:

- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 28 szt. (produkt obecnie znajdujący się w wykazie leków refundowanych),
- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 30 szt. (nowa prezentacja leku),
- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 14 szt. (nowa prezentacja leku),
- Jardiance, tabl. powł., 10 mg, 60 szt. (nowa prezentacja leku),

w rozszerzonym zakresie wskazań: „Przewlekła choroba nerek oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.”

Proponowane wskazanie stanowi zatem wprowadzenie trzech dodatkowych prezentacji produktu Jardiance na wykaz leków refundowanych oraz rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego floczyn o chorych na przewlekłą chorobę nerek:

- z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² bez albuminurii lub białkomoczu, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Ze względu na fakt, że wykaz D2 leków przysługujących bezpłatnie świadczeniobiorcom powyżej 65 roku życia dotyczy wszystkich wskazań refundowanych w ramach wykazu aptecznego (zał. A1 do MZ 17/06/2024), zakłada się, że w sytuacji objęcia refundacją wnioskowanej technologii (oraz pozostałych inhibitorów SGLT2) w dodatkowych wskazaniach, leki te będą bezpłatne dla osób 65+ w całym zakresie wskazań refundacyjnych, włącznie z nowymi rozszerzonymi wskazaniami oraz nowymi prezentacjami produktu Jardiance.

Proponowane w dokumentacji refundacyjnej ceny zbytu netto za opakowania jednostkowe wnioskowanych prezentacji produktu Jardiance wynoszą:

[Redacted]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS, z ang. *Risk Sharing Scheme*), [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wnioskowane warunki refundacji leku Jardiance podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 3. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance.

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Jardiance			
Substancja czynna	Empagliflozyna	Empagliflozyna	Empagliflozyna	Empagliflozyna
Dawka	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Postać farmaceutyczna	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane	Tabletki powlekane
Zawartość opakowania jednostkowego	28 tabletek powlekanych a 10 mg	30 tabletek powlekanych a 10 mg	14 tabletek powlekanych a 10 mg	60 tabletek powlekanych a 10 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach wykazu leków refundowanych, dostępnych w aptece na receptę			
Cena zbytu netto ¹⁾	■	■	■	■
Urzędowa cena zbytu ²⁾	■	■	■	■
Cena hurtowa ³⁾	■	■	■	■
Cena hurtowa brutto ⁴⁾	■	■	■	■
Cena detaliczna ⁵⁾	■	■	■	■
Grupa limitowa	Obecnie istniejąca grupa limitowa „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”			
Podstawa limitu	■	■	■	■
PDD ⁶⁾	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
Liczba PDD w opakowaniu	28	30	14	60
Cena hurtowa brutto / PDD	■	■	■	■
Wysokość limitu finansowania ⁷⁾	■	■	■	■
Poziom odpłatności	30%	30%	30%	30%
Dopłata świadczeniobiorcy (pacjenta)	■	■	■	■
Koszt dziennej terapii ⁸⁾	■	■	■	■
Instrument dzielenia ryzyka (RSS)	■	■	■	■

Warunek refundacji	Prezentacja produktu leczniczego Jardiance
	[REDACTED]

- 1) Wnioskowana cena zbytu netto;
- 2) Wnioskowana cena zbytu netto powiększona o podatek VAT;
- 3) Wnioskowana cena zbytu netto powiększona o marżę hurtową (6% od ceny zbytu netto, min. 0,50 zł i max, 150 zł);
- 4) Cena hurtowa powiększona o podatek VAT;
- 5) Cena hurtowa brutto powiększona o marżę detaliczną obliczoną zgodnie z zapisami *Ustawa 2023*, obowiązującą w zakładanej dacie objęcia refundacją (2025 r.); [REDACTED]
- 6) W oparciu o *ChPL Jardiance*;
- 7) [REDACTED]
- 8) Według ceny zbytu netto.

4 Metodyka analizy ekonomicznej

4.1 Strategia analityczna

Niniejszą analizę ekonomiczną poprzedziło przeprowadzenie:

- Analizy problemu decyzyjnego, w ramach której zdefiniowany został problem zdrowotny (zgodnie ze schematem PICO: populacja, interwencja; komparatory, wyniki zdrowotne) dla wnioskowanej technologii medycznej (*APD Jardiance PChN 2024*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny jako terapii dołączonej do optymalnego leczenia PChN (*AKL Jardiance PChN 2024*).

Do oszacowań ekonomicznych porównujących efektywność Jardiance (EMPA + SoC) i standardowej terapii PChN (SoC) wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszytcie Microsoft Excel z wykorzystaniem języka programowania VBA i stanowi załącznik do niniejszej analizy.

Adaptację modelu do warunków polskich przeprowadzono poprzez wprowadzenie specyficznych dla Polski danych dotyczących kosztów jednostkowych i zużycia zasobów oraz innych wartości (np. stopy dyskontowania), a także przygotowanie prezentacji wyników oraz analizy progowej, zgodnie z wymaganiami dla analiz HTA w Polsce. Ponadto założenia modelu dotyczące skuteczności klinicznej i użyteczności stanów zdrowia zweryfikowano w oparciu o wyniki dwóch przeglądów systematycznych,

przeprowadzonych *de novo* przez autorów niniejszego raportu: przeglądu dotyczącego oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa empagliflozyny (*AKL Jardiance PChN 2024*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 7.1).

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Celem łącznej oceny niepewności wyników wykonano również probabilistyczną analizę wrażliwości. Szczegółowy opis przyjętych założeń, struktury modelu i jego parametrów zamieszczono w kolejnych rozdziałach raportu.

Po adaptacji model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (*AOTMiT 2016*),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 24/10/2023*).

Wykorzystany model ekonomiczny użyto we wcześniejszym wniosku o objęcie refundacją produktu Jardiance we wskazaniu leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii (*AE Jardiance PChN 2023*). Struktura i założenia modelu zostały pozytywnie zweryfikowane przez Agencję (*AWA Jardiance PChN 2023*).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 24/10/2023*) oraz polskimi wytycznymi HTA (*AOTMiT 2016*), analizę ekonomiczną dla porównania empagliflozyna + SoC vs SoC dla wnioskowanej populacji przeprowadzono w formie **analizy kosztów-użyteczności**. Analiza podstawowa zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej interwencji (empagliflozyna + SoC) oraz technologii opcjonalnych (wyłącznie SoC), z wyszczególnieniem:

- Oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii,
- Oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii,
- Oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, z ang. *quality-adjusted life years*), wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnej wnioskowaną technologią.

Koszty oraz wyniki zdrowotne stosowania każdej z technologii oszacowano w oparciu o modelowanie przebiegu leczenia u jednego uśrednionego chorego, w odpowiednim (dożywotnym) horyzoncie czasowym.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w preferowanej przez AOTMiT formie analizy użyteczności kosztów, która pozwala na oszacowanie relacji kosztów ponoszonych przez płatnika do osiągniętych korzyści klinicznych wśród pacjentów, wyrażonych w uniwersalnej, niespecyficznej dla choroby jednostce efektu (QALY).

Równolegle przeprowadzono analizę kosztów-efektywności dla zyskanych lat życia (LYG), obliczając inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER), tj. koszt uzyskania dodatkowego roku życia w wyniku zastąpienia komparatora przez ocenianą interwencję.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, przeprowadzono również analizę progową, w ramach której obliczono ceny zbytu netto opakowań produktu leczniczego Jardiance, dla których koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy ustawowej wysokości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Zgodnie z ustalonym dla Polski progiem kosztowej efektywności dla technologii, strategię uznaje się za kosztowo-efektywną w przypadku, gdy koszt uzyskania dodatkowego QALY nie przekracza trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7; *Ustawa 2023*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **190 380 zł**.

W ramach badania RCT III fazy *EMPA-KIDNEY* przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej empagliflozyny jako terapii dołączonej do SoC oraz terapii wyłącznie SoC (pacjentom podawano w ramieniu kontrolnym placebo w celu zaślepienia). Tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji. W związku z tym, w analizie odstąpiono od przeprowadzenia kalkulacji i obliczeń, o których mowa w §5. ust. 6. pkt. 1-3 Rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań (*MZ 24/10/2023*).

4.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 24/10/2023) oraz polskimi wytycznymi HTA (AOTMiT 2016), w analizie przeprowadzono obliczenia z **perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjentów**, a także z **perspektywy wyłącznie podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych** (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym.

Ze względu na brak wiarygodnych danych dotyczących kosztów pośrednich przewlekłej choroby nerek w warunkach polskich, jak również wpływu poszczególnych interwencji na utratę produktywności, w analizie pominięto perspektywę społeczną. Biorąc pod uwagę zaawansowany, zbliżony do emerytalnego wiek wyjściowy modelowanej kohorty (63 lata) wydaje się, że koszty pośrednie nie stanowiłyby istotnych kosztów różniących, w związku z czym pominięcie perspektywy społecznej nie ogranicza wnioskowania z analizy.

4.2 Horyzont czasowy

Przewlekła choroba nerek jest procesem nieodwracalnym, wymagającym zaangażowania zasobów systemu ochrony zdrowia przez większość czasu jego trwania. W związku z tym w analizie podstawowej kosztów-użyteczności przyjęto **50-letni (dożywotni) horyzont czasowy**, zalecany przez polskie wytyczne HTA w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (AOTMiT 2016).

W analizie wrażliwości rozpatrywano także dwa warianty uwzględniające pośredni horyzont czasowy: 10 i 30 lat.

4.3 Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto rekomendowane przez polskie wytyczne dla analiz HTA (AOTMiT 2016) stopy dyskontowe na poziomie 5,0% rocznie dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W analizie wrażliwości testowano – zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 – scenariusze z dyskontowaniem kosztów i wyników na poziomie 5,0% rocznie oraz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników.

5 Struktura modelu ekonomicznego

Zastosowany model farmakoeconomiczny (zwany dalej modelem) jest zaadaptowaną wersją modelu globalnego Wnioskodawcy, skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel, opartego o mikrosymulacje i stany zdrowotne modelu Markowa.

Model śledzi ewolucję czynników ryzyka PChN i ich wpływ na wyniki zdrowotne. Wybrano technikę mikrosymulacji, ponieważ umożliwia ona m.in. symulacje poszczególnych chorych poprzez losowy rozkład charakterystyk wyjściowych w określonych zakresach oraz śledzenie przebiegu choroby w czasie u każdego z pacjentów. Model mikrosymulacji znajduje zastosowanie w przypadkach, kiedy prawdopodobieństwo przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi zależy od historii choroby oraz charakterystyki wyjściowej poszczególnych pacjentów, tak jak w przypadku przewlekłej choroby nerek (np. czas od momentu wystąpienia choroby, występowanie wcześniejszych zdarzeń lub zmienna w czasie odpowiedź na leczenie).

Modele mikrosymulacyjne ułatwiają obliczanie prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami, które są funkcją dowolnej liczby uwzględnionych cech. Mikrosymulacje oferują elastyczność umożliwiającą uchwycenie większego zakresu danych wyjściowych, ponieważ model może zwracać szacunki całego rozkładu zdarzeń, nie tylko wartości oczekiwane. Chociaż tworzenie mikrosymulacji charakteryzuje się większą złożonością w porównaniu z innymi modelami ekonomicznymi, mogą one mieć bardziej ogólne zastosowanie, w szczególności w odniesieniu do kohort o różnych charakterystykach wyjściowych (z uwzględnieniem różnych czynników ryzyka). W odróżnieniu od kohortowych modeli Markowa, modele mikrosymulacyjne pozwalają na wprowadzenie pamięci do struktury modelu – możliwe jest śledzenie określonych zmiennych, które rejestrują występowanie określonych zdarzeń. Modele mikrosymulacyjne charakteryzują się wysoką złożonością numeryczną i obliczeniową.

Podobnie jak w typowym modelu Markowa, pacjenci przemieszczają się pomiędzy stanami zdrowotnymi w okresach czasowych. Stany zdrowia wzajemnie się wykluczają (pacjent może znajdować się tylko w jednym stanie zdrowotnym w określonym czasie) i są wybierane tak, aby reprezentowały klinicznie i ekonomicznie ważne zdarzenia w procesie chorobowym. Model generuje charakterystyki pacjentów w oparciu o początkowy zestaw cech: dane demograficzne, czynniki ryzyka, podstawowe choroby współistniejące i stosowane leki.

Długość cyklu modelu przyjęto na 1 rok, z maksymalnym horyzontem czasowym wynoszącym 80 lat (horyzont dożywności), aby umożliwić przeprowadzenie analizy w młodszych populacjach (model

umożliwia również zastosowanie krótszego horyzontu czasowego). Dane kliniczne pacjentów pobrano z opublikowanych rejestrów klinicznych (opisano je w Rozdziale 6). Ryzyko powikłań programowano na podstawie danych klinicznych lub silników predykcyjnych. Stany zdrowotne zostały zdefiniowane zgodnie z klasyfikacją KDIGO (szerszy opis w Rozdziale 5.1).

5.1 Stany zdrowotne zgodne z klasyfikacją KDIGO

Zgodnie z klasyfikacją KDIGO stopień progresji przewlekłej choroby nerek opiera się na poziomie zmniejszenia wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) i obecności albuminurii. Klasyfikacja KDIGO służy do definiowania różnych stanów zdrowotnych w modelu.

We wszystkich stanach zdrowotnych pacjent może doświadczyć tego samego zestawu powikłań PChN, jednak ryzyko wystąpienia powikłania różni się w zależności od poziomów eGFR, uACR i innych czynników ryzyka. Schyłkowa niewydolność nerek ma określone pod-stany zdrowotne i powikłania w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia nerkozastępczego.

Wszystkie przypadki zgonów w modelu przesunięto do stanu „zgon z jakiegokolwiek przyczyny”. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i z jakiegokolwiek przyczyny szacowano za pomocą równań ryzyka.

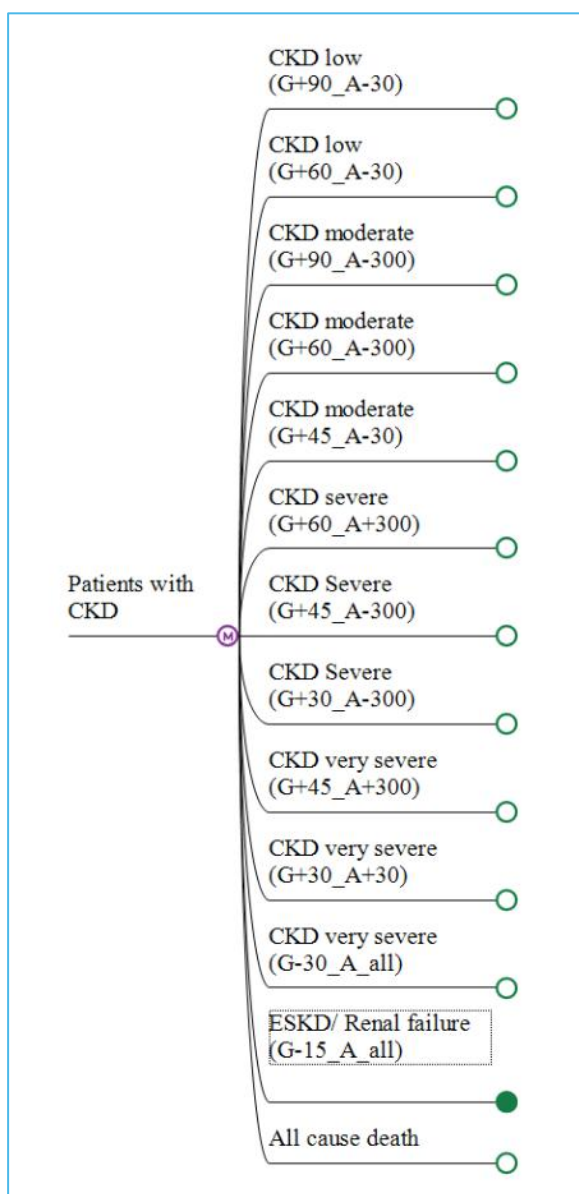
Tabela 4. Podział stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.

Nazwa stanu zdrowia wykorzystana w modelu	Stany zdrowotne wg klasyfikacji KDIGO	Przedziały progowe eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Poziom uACR (mg/g)
G+90_A-30	G1 * A1	≥ 90	< 30
G+90_A-300	G1 * A2	≥ 90	30-300
G+90_A+300	G1 * A3	≥ 90	>300
G+60_A-30	G2 * A1	60-89	< 30
G+60_A-300	G2 * A2	60-89	30-300
G+60_A+300	G2 * A3	60-89	>300
G+45_A-30	G3a * A1	45-59	< 30
G+45_A-300	G3a * A2	45-59	30-300
G+45_A+300	G3a * A3	45-59	>300
G+30_A-30	G3b * A1	30-44	< 30
G+30_A-300	G3b * A2	30-44	30-300
G+30_A+300	G3b * A3	30-44	30-300
G+15_A-30	G4 * A1	15-29	< 30
G+15_A-300	G4 * A2	15-29	30-300
G+15_A+300	G4 * A3	15-29	>300

Nazwa stanu zdrowia wykorzystanego w modelu	Stany zdrowotne wg klasyfikacji KDIGO	Przedziały progowe eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Poziom uACR (mg/g)
G-15_A-30	G5 * A1	< 15	< 30
G-15_A-300	G5 * A2	< 15	30-300
G-15_A+300	G5 * A3	< 15	>300

Dodatkowo podział stanów zdrowotnych zastosowany w modelu zobrazowano na wykresie poniżej.

Wykres 1. Podział stanów zdrowotnych zastosowany w modelu.



5.2 Powikłania według stanów zdrowotnych

W przewlekłej chorobie nerek ryzyko powikłań zmienia się wraz ze zmniejszaniem stopnia ciężkości choroby. W związku z tym ryzyko powikłań określa się na podstawie czynników ryzyka, takich jak pogorszenie wskaźników eGFR i uACR, ale także innych czynników ryzyka oraz występowania chorób współistniejących. Wybór czynników ryzyka uwzględnionych w modelu był podyktowany ich obecnością w zastosowanych silnikach modelu oceniających ryzyko oraz odnalezionymi danymi klinicznymi

W modelu wyszczególniono następujące ostre zdarzenia i długoterminowe powikłania:

- schyłkowa niewydolność nerek (ESKD, z ang. *end-stage kidney disease*),
- choroby sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar niedokrwieny mózgu, dławica piersiowa, niewydolność serca),
- powikłania (takie jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze),
- zaburzenia metaboliczne i mineralne oraz zaburzenia kostne (w tym złamania, wtórna nadczynność przytarczyc, hipokalcemia i hiperfosfatemia),
- zakażenia (układu oddechowego, moczowo-płciowego, żołądkowo-jelitowego, krwi itp.),
- ostre uszkodzenie nerek (AKI, z ang. *acute kidney injury*),
- niedokrwistość,
- inne (hiperurykemia/dna moczanowa, hiperkaliemia i kwasica metaboliczna),
- hospitalizacje niezależnie od przyczyny (jako alternatywa dla powikłań wyszczególnionych powyżej).

6 Parametry kliniczne modelu

Wartości parametrów wejściowych modelu ekonomicznego dotyczące efektywności klinicznej empagliflozyny jako terapii dodanej do SoC (EMPA + SoC) oraz leczenia wyłącznie SoC oparto o wyniki badania RCT *EMPA-KIDNEY* (Herrington 2023) oraz z opublikowanych rejestrów klinicznych (opisane w podrozdziałach poniżej).

Zgodnie z wytycznymi HTA, użyteczności stanów zdrowotnych modelu określono w oparciu o przegląd systematyczny użyteczności (AOTMiT 2016).

Model ekonomiczny umożliwi przeprowadzenie mikrosymulacji rozkładu pacjentów pomiędzy wyszczególnione stany zdrowotne, przedstawione szczegółowo w Rozdziale 2.4 (zob. Tabela 4).

Szczegółowe omówienie źródeł danych oraz metodyki oszacowania poszczególnych parametrów modelu przedstawiono w kolejnych podrozdziałach raportu.

6.1 Charakterystyka populacji docelowej

W modelu ekonomicznym symulowano indywidualne profile pacjentów z przewlekłą chorobą nerek głównie na podstawie danych z badania *EMPA-KIDNEY* (publikacja główna: *Herrington 2023*). W analizie podstawowej wykorzystano charakterystyki populacji ITT (z ang. *intent-to treat*). Główne kryteria, jakie musieli spełniać pacjenci przed włączeniem do badania, to:

- wiek ≥ 18 lat,
- wartość wskaźnika eGFR ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m² niezależnie od albuminurii lub eGFR 45-90 ml/min/1,73 m² i jednoczesna wartość uACR ≤ 200 mg/g w dniu *screeningu*,
- stosowanie terapii inhibitorami ACEi/ARB.

W analizie podstawowej, opartej na populacji całkowitej badania (ITT), w każdej próbie symulacji losowano jeden profil (rekord) z bazy $N = 1\ 000$ pacjentów. W modelu poza zestawem danych dla pełnej kohorty możliwe jest przeprowadzenie analizy w dwóch podgrupach: chorych ze współistniejącą cukrzycą oraz pacjentów bez cukrzycy.

Dla wszystkich czynników ryzyka (takich jak wiek, odsetek kobiet, wartości eGFR i uACR) obliczono wartości średnie i odchylenia standardowe. Oprócz średnich początkowych wartości eGFR i uACR, możliwe jest przeprowadzenie symulacji z podziałem chorych względem klasyfikacji KDIGO. Pozwala to na bardziej skrupulatne podejście do progresji indywidualnego pacjenta w czasie. Model umożliwi również zdefiniowanie odsetka pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i powikłaniami sercowo-naczyniowymi na początku analizy.

Kohorty w obu ramionach modelu korzystają z tych samych charakterystyk wejściowych przedstawionych w poniższej tabeli (dane dostarczone wraz z modelem globalnym przez Wnioskodawcę).

Tabela 5. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa (dane z modelu globalnego).

Charakterystyka	Wartość	Źródło danych
	Liczba pacjentów	
Liczba pacjentów / rekordów	1 000	EMPA-KIDNEY

Charakterystyka	Wartość	Źródło danych
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek	63,3 lata	EMPA-KIDNEY
Wzrost	1,67 m	EMPA-KIDNEY
Odsetek mężczyzn	66,8%	EMPA-KIDNEY
Palenie papierosów	44,6%	EMPA-KIDNEY
Wartość współczynnika eGFR	37,3 ml/min/1,73 m ²	EMPA-KIDNEY
Wartość uACR	829,1 mg/g	EMPA-KIDNEY
Poziom hemoglobiny glikowanej (Hb1Ac)	6,3%	EMPA-KIDNEY
BMI	29,7 kg/m ²	EMPA-KIDNEY
Cholesterol całkowity (TC)	183 mg/dl	Lash 2009
HDL	48,1 mg/dl	Lash 2009
Ciśnienie rozkurczowe krwi	136,5 mmHg	EMPA-KIDNEY
Rasa		
Rasa kaukaska	58,4%	EMPA-KIDNEY
Rasa czarna	4,0%	EMPA-KIDNEY
Azjaci i Hindusi	36,2%	EMPA-KIDNEY
Mieszkańcy Hiszpańskich Antyli	1,4%	EMPA-KIDNEY
Odsetek chorych na PChN wg eGFR		
G1	0,0%	EMPA-KIDNEY
G2	7,7%	EMPA-KIDNEY
G3a	13,4%	EMPA-KIDNEY
G3b	44,3%	EMPA-KIDNEY
G4	34,5%	EMPA-KIDNEY
G5	0,0%	EMPA-KIDNEY
Odsetek chorych na PChN wg uACR		
A1	20%	EMPA-KIDNEY
A2	28%	EMPA-KIDNEY
A3	52%	EMPA-KIDNEY
Choroby współistniejące		
Cukrzyca	46,0%	EMPA-KIDNEY
Choroby układu sercowo-naczyniowego	26,7%	EMPA-KIDNEY
Nadciśnienie tętnicze	86,1%	Grams 2021
Zastoinowa niewydolność serca	9,9%	EMPA-KIDNEY
Cukrzyca ciążowa	0,4%	Hippisley-Cox 2018

Charakterystyka	Wartość	Źródło danych
Schizofrenia lub choroba afektywna dwubiegunowa	0,8%	<i>Hippisley-Cox 2018</i>
Zespół policystycznych jajników	2,0%	<i>Hippisley-Cox 2018</i>
Trudności w uczeniu się	1,0%	<i>Hippisley-Cox 2018</i>
Cukrzyca w wywiadzie rodzinnym	14,9%	<i>Hippisley-Cox 2018</i>
Początkowy rozkład terapii		
Terapia przeciw nadciśnieniu tętniczemu	86,1%	<i>Grams 2021</i>
Statyny	6,4%	<i>Hippisley-Cox 2018</i>
Atypowe leki przeciwpsychotyczne	0,7%	<i>Hippisley-Cox 2018</i>
Kortykosteroidy	2,9%	<i>Hippisley-Cox 2018</i>
Pozostałe		
Normalna tolerancja glukozy (NGT)	■	Obliczone w oparciu o <i>EMPA-KIDNEY</i>
Stan przedcukrzycowy	■	Obliczone w oparciu o <i>EMPA-KIDNEY</i>

6.2 Progresja przewlekłej choroby nerek

6.2.1 Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)

Jednym z głównych czynników oceny stopnia progresji przewlekłej choroby nerek jest zbadanie poziomu zmniejszenia wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR, z ang. *Estimated Glomerular Filtration Rate*). Wielkość GFR szacuje się na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, używając wzoru CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) lub skróconego wzoru MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*). Szczegóły dotyczące opisu problemu zdrowotnego zob. *APD Jardiance PChN 2024*.

W modelu farmakoekonomicznym udostępnionym przez Wnioskodawcę do modelowania spadku eGFR u pacjentów z postępującą PChN wykorzystano dane z badania kohortowego *Grams 2021*, w którym oceniano progresję eGFR oraz albuminurii według klasyfikacji KDIGO u 3939 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Autorzy przeanalizowali również związek między postępowaniem albuminurii oraz spadku eGFR a wzrostem ryzyka wystąpienia powikłań (takich jak schyłkowa niewydolność nerek, choroby sercowo-naczyniowe, niewydolność serca, zgon).

Średni wiek pacjentów wynosił 58 lat; ze średnim początkowym eGFR wynoszącym 44 ml/min/1,73 m² i medianą uACR wynoszącą 52 mg/g. Ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz zgonu pacjenta było wyższe u pacjentów z wyższymi wartościami eGFR i uACR.

Wartość rocznych zmian eGFR u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą cukrzycą oraz bez cukrzycy przyjęta w każdym kolejnym cyklu modelu zależy od klasy KDIGO pacjenta w poprzednim cyklu symulacji. Poprzednia wartość eGFR i szacowany spadek wartości w kolejnym cyklu są sumowane w celu wygenerowania nowej wartości eGFR w następnym cyklu. Zastosowane wartości czynników ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Czynniki ryzyka progresji PChN w ciągu roku (*Grams 2021*)

Poziom eGFR/albuminurii	Chorzy z PChN i współistniejącą T2DM			Chorzy z PChN bez T2DM		
	Stadium A1	Stadium A2	Stadium A3	Stadium A1	Stadium A2	Stadium A3
PChN G1-2	-0,8	-2,2	-4,6	-0,1	-1,0	-3,1
PChN G3a	-0,3	-2,1	-4,6	-0,2	-1,5	-4,0
PChN G3b	-0,3	-1,5	-4,5	-0,2	-1,4	-3,2
PChN G4-5	-0,1	-1,1	-3,6	-0,2	-1,2	-2,8

Jako możliwą alternatywę do przewidywania progresji eGFR w czasie, do modelu włączono wyniki analiz przeprowadzonych w ramach *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC; publikacje Coresh 2014, Naimark 2016)*

W analizie *Coresh 2014* scharakteryzowano związek pomiędzy spadkiem wartości eGFR z późniejszą progresją do stanu schyłkowej niewydolności nerek (ESKD). Autorzy wykorzystali dane około 1,7 miliona osób z 35 kohort *CKD-PC*, u których raportowano 12 344 zdarzeń schyłkowej niewydolności nerek oraz 223 944 zgonów, u których prowadzono pomiary stężenia kreatyniny w surowicy w okresie od 1 do 3 lat. Według oszacowań, skorygowane współczynniki ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu chorego rosły wykładniczo wraz z obniżeniem wartości eGFR. Dla wyjściowego eGFR < 60 ml/min/1,73 m² skorygowany współczynnik ryzyka dla ESKD wynosił HR = 32,1 (95% CI: 22,3; 46,3) dla zmiany wartości eGFR o -57% oraz HR = 5,4 (95% CI: 4,5; 6,4) dla zmiany eGFR o -30%. W dokumencie *Naimark 2016* przedstawiono wyniki bezwzględne spadku wartości eGFR, oszacowane w oparciu o te same dane kohortowe. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rozkład pacjentów względem spadku wartości eGFR w okresie 3 lat w porównaniu z wartością wyjściową w kohorcie PChN (Naimark 2016).

Spadek eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Odsetek pacjentów w kohorcie PChN (CKD-PC)
-15	0,5%
-12,5	1,2%
-10	2,9%
-7,5	7,4%
-5	1,7%
-2,5	28%
2,5	23%
5	12%
7,5	4,6%
10	1,7%

Z wyodrębnionych powyżej danych oszacowano wartości spadków eGFR w okresie 1 roku, a następnie dopasowano je do rozkładu normalnego. Zastosowanie tego rozkładu w modelu pozwala na losowe generowanie i ilościowe określenie spadku eGFR dla każdego pacjenta w jednym cyklu modelu. Takie podejście pozwala symulować heterogeniczność pacjentów w typowej kohorcie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz śledzenie naturalnego postępowania choroby. Autorzy modelu globalnego przyjęli, że 3-letni spadek eGFR będzie stały w czasie, w związku z czym roczny spadek eGFR będzie przyjmowany jako stała wartość w modelu.

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze (hemodializoterapia lub dializoterapia otrzewnowa), przyjęto stałą wartość eGFR ze względu na brak możliwości wykonania pomiarów.

W przypadku przeszczepienia nerki pacjent przechodzi do stadium PChN G3 A1, a następnie wznawiana jest symulacja spadku eGFR i uACR.

6.2.2 Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (uACR)

Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utracie albuminy z moczem (uACR; *urin albumin/creatinine ratio*).

Podobne dane służące określeniu zmiany eGFR w cyklu modelu były potrzebne do modelowania progresji albuminurii według wartości wskaźnika uACR u chorych z PChN w czasie. W modelu wykorzystano w tym celu dane z publikacji *Coresh 2019*, gdzie opisano zmiany wartości wskaźnika uACR u pacjentów w kohorcie *CKD-PC*. Kohorta liczyła 693 816 chorych z PChN w wieku 18 lat lub starszych, z których 80%

miało współistniejącą cukrzycę. Wyodrębniono dane na poziomie pacjenta i zmierzono zmianę uACR lub stosunku białka do kreatyniny w moczu (uPCR; z ang. *urine protein-to-creatinine ratio*), w okresach obserwacji wynoszących rok, 2 oraz 3 lata. Zmiana uACR była konsekwentnie związana z późniejszym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek.

Aby ocenić postęp albuminurii w czasie, zastosowano roczną krotność zmiany wartości wskaźnika uACR zgodnie z poziomami uACR: uACR 0-30, uACR 30-300 lub uACR 300+. Roczna zmiana stosowana w danym cyklu zależy od poziomu uACR u pacjenta w cyklu poprzednim. Wartość uACR trwającego cyklu szacuje się zawiązując poprzednią wartość uACR o roczną zmianę uACR poziomu, do której należał pacjent w poprzednim cyklu, natomiast roczną zmianę uACR określa się, obliczając pierwiastek sześcienny z wartości zmiany uACR po 3 latach w porównaniu z okresem wartości wyjściowej. Wartości zastosowane w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Roczne zmiany wartości uACR uwzględnione w modelu (Coresh 2019).

Poziom uACR [mg/g]	Średnia zmiana uACR	Roczna zmiana uACR	Odsetek pacjentów
uACR 0-30	1,144	0,0457	96,7%
uACR 30-300	1,295	0,0899	2,0%
uACR 300+	0,827	-0,0612	0,3%

6.3 Powikłania uwzględnione w modelu

6.3.1 Schyłkowa niewydolność nerek

Schyłkową niewydolność nerek (ESKD) zgodnie z KDIGO stwierdza się przy spadku wartości współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 15 ml/min/1,73 m². Nie wszyscy pacjenci z ESKD muszą otrzymywać terapię nerkozastępczą – mogą zamiast tego wybrać leczenie zachowawcze.

W przypadku chorych rozpoczynających leczenie nerkozastępcze, pacjenci mogą odpowiednio rozpocząć dializoterapię (dializa otrzewnowa lub hemodializa) lub otrzymać przeszczep nerki (od dawcy żywego lub dawcy zmarłego). Po przeszczepieniu nerki istnieje ryzyko odrzucenia narządu, co może skutkować dializoterapią lub zgonem chorego (w modelu nie uwzględniono możliwości przeprowadzenia drugiego przeszczepu nerki).

Pacjenci po udanym przeszczepieniu nerki przechodzą do stanu PChN G3 A1. Należy zauważyć, że po rozpoczęciu dializy nie jest możliwe przeprowadzenie pomiaru eGFR ze względu na brak produkcji moczu, dlatego do celów modelowania zakłada się, że eGFR pozostaje stały.

6.3.2 Powikłania sercowo-naczyniowe

Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek różni się w zależności od stopnia niewydolności nerek według klasyfikacji KDIGO. W ramach powikłań sercowo-naczyniowych uwzględniono: zawał serca, przemijający atak niedokrwienny, udar niedokrwienny mózgu, niestabilna dławica piersiowa, niewydolność serca, choroba tętnic obwodowych oraz zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. W modelu uwzględniono występowanie zarówno pierwszego jak i kolejnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

6.3.3 Zaburzenia metaboliczne i mineralne oraz powikłania kostne

Ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych i mineralnych oraz zaburzeń kostnych jest złożone. Zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz wtórna nadczynność przytarczyc są związane z obecnością powikłań związanych z układem kostnym i szkieletowym. Dla uproszczenia model śledzi ryzyko rozwoju różnych zaburzeń (takich jak hiperkalcemia, hiperfosfatemia, wtórna nadczynność przytarczyc) w zależności od poziomu eGFR, ale nie uwzględnia możliwego związku między progresją tych czynników ryzyka (np. stężeniem wapnia i fosforanów a nadczynnością przytarczyc) a ryzykiem powikłań. Ponadto powikłania kostne są przewidywane oddzielnie wyłącznie na podstawie eGFR ze względu na brak danych dotyczących zależności tych zdarzeń od wartości uACR.

6.3.4 Niedokrwistość

Ryzyko wystąpienia niedokrwistości u chorego z PChN jest zależne od poziomu eGFR. Pomimo istniejących dowodów na wpływ niedokrwistości na ryzyko zgonu, hospitalizacji i powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (*Palaka 2020*), w modelu globalnym nie uwzględniono zależności pomiędzy wystąpieniem niedokrwistości a wyszczególnionymi zdarzeniami.

Niedokrwistość występuje częściej u pacjentów z obniżoną wartością współczynnika przesączania kłębuszkowego. Im niższa wartość eGFR, tym wyższe ryzyko ciężkich powikłań lub zgonu pacjenta.

6.3.5 Cukrzyca

Cukrzyca została zidentyfikowana jako silny czynnik wywołujący przewlekłą chorobę nerek. Pacjenci rozpoczynający leczenie w modelu mogą mieć cukrzycę jako chorobę współistniejącą lub może się ona rozwinąć się z czasem. Biorąc pod uwagę opinie otrzymane od komitetu PRIMA (*Preliminary Independent Model Advice*), uwzględniono możliwość rozwoju cukrzycy u chorego po objęciu leczeniem. Ryzyko to

zostało uwzględnione przy użyciu zaktualizowanego równania modelu *QDiabetes* (Hippisley-Cox 2018) w celu przewidywania ryzyka rozwoju cukrzycy w modelowanej kohorcie.

6.3.6 Nadciśnienie tętnicze

Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego zależy od wartości współczynnika eGFR. Ponadto kontrola nadciśnienia tętniczego ma wpływ na progresję przewlekłej choroby nerek. Za nadciśnienie uznano wartość ciśnienia skurczowego krwi powyżej 140 mmHg. Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka wystąpienia innych powikłań, w związku z czym będzie miało również wpływ na ryzyko ich wystąpienia.

6.3.7 Ostre uszkodzenie nerek

Ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek (AKI, z ang. *Acute Kidney Injury*) u chorego różni się w zależności od potwierdzonej klasy KDIGO oraz obecności cukrzycy. W modelu dokonano podziału na pacjentów z AKI, którzy wymagają hospitalizacji oraz tych, którzy mogą być leczeni ambulatoryjnie.

6.3.8 Zakażenia

Ryzyko wystąpienia zakażeń szacowano w oparciu o wartości współczynnika eGFR. Ryzyko ogólne wystąpienia zdarzenia podzielono względem rodzaju zakażenia, ponieważ zakażenia mogą wiązać się z różnymi kosztami w zależności od dotkniętego układu narządów i stopnia ciężkości. Ryzyko wystąpienia posocznicy (sepsy) szacowano niezależnie od rodzaju zakażenia pierwotnego. Ponieważ pacjenci po przeszczepieniu nerki otrzymują leczenie immunosupresyjne, ryzyko infekcji może być większe. Również u pacjentów poddawanych hemodializom istnieje zwiększone ryzyko zakażeń krwi, a w przypadku dializy otrzewnowej – zwiększone ryzyko zapalenia otrzewnej.

6.3.9 Rak urotelialny oraz rak nerki

Ryzyko wystąpienia nowotworów zdefiniowano za pomocą wskaźników eGFR i uACR, skorygowanych względem wieku i płci. Częstość występowania raka nerki i raka urotelialnego jest zwiększona u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium PChN G5.

6.3.10 Pozostałe powikłania

Ryzyko rozwoju innych powikłań przewlekłej choroby nerek, takich jak hiperurykemia/dna moczanowa, hiperkaliemia i kwasica metaboliczna, różni się w zależności od wartości eGFR. Kwasica metaboliczna jest powikłaniem PChN, ale także czynnikiem ryzyka wystąpienia innych powikłań, w związku z czym, aby

uniknąć możliwego podwójnego liczenia wpływu kwasicy metabolicznej na ryzyko zachorowalności i zgonów chorych z PChN, zaburzenie to uwzględniono w modelu jedynie jako powikłanie.

Hiperurykemia/dna moczanowa jest częstym powikłaniem wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i wykazano silny związek z niższym poziomem eGFR – stężenie kwasu moczowego w surowicy stopniowo i istotnie wzrasta wraz ze spadkiem wartości eGFR (*Jing 2015*). W ramach uproszczenia to zaburzenie jest również uwzględnione w modelu tylko jako powikłanie PChN.

6.3.11 Hospitalizacja bez względu na przyczynę

Istotnym punktem końcowym w ocenie porównywanych interwencji w dowolnym wskazaniu jest ocena obciążenia chorobą pod kątem konieczności hospitalizacji w czasie. Jako opcjonalny punkt końcowy, niezależny od innych opisanych powyżej powikłań, przewiduje się ryzyko hospitalizacji z dowolnej przyczyny według poziomów eGFR i uACR.

6.4 Śmiertelność

Model uwzględnia zgon jako stan zdrowotny terminalny (pochłaniający), opisany w modelu jako zgon niezależnie od przyczyny. Zdefiniowano trzy rodzaje zgonów:

- zgon z jakiegokolwiek przyczyny; do oszacowania wykorzystane są dane kliniczne, stan zależny od eGFR i uACR;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; dostępne są dwie opcje: oszacowanie na podstawie danych klinicznych lub w oparciu o silnik predykcyjny; stan zależny od klas eGFR i uACR;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny wśród pacjentów otrzymujących leczenie nerkozastępcze.

W modelu możliwy jest wybór dwóch sposobów oszacowania śmiertelności ogólnej: pierwszy, opierający się wyłącznie na danych dotyczących zgonu z jakiegokolwiek przyczyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek oraz drugi, w którym wykorzystuje się dane dotyczące zgonu pacjentów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek przyczyny wśród pacjentów otrzymujących leczenie nerkozastępcze.

W ramach adaptacji modelu do warunków polskich wprowadzono dane dotyczące zgonów według wieku i płci w Polsce w 2022 roku, opublikowane w Roczniku Demograficznym 2023 przez Główny Urząd Statystyczny (*RD GUS 2023*).

7 Użyteczności stanów zdrowia

Główną miarą wyników zdrowotnych w analizie kosztów użyteczności (porównanie EMPA vs SoC) było przeżycie skorygowane o jakość wyrażone w jednostkach QALY. Poszczególnym stanom zdrowotnym wykorzystanym w modelu, wyszczególnionym względem wskaźnika eGFR oraz albuminurii w oparciu o klasyfikację KDIGO, przypisano odpowiednie wartości użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 5.1, Tabela 4.).

Dodatkowo w modelu uwzględniono również obniżenie użyteczności (*disutility*) związane z hospitalizacją będącą następstwem schyłkowej niewydolności nerek (dializoterapia, leczenie zachowawcze, leczenie nerkozastępcze), obniżenie użyteczności wynikające ze współwystępujących chorób sercowo-naczyniowych, a także utrata użyteczności będąca następstwem zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi, dotyczącymi analiz farmakoekonomicznych, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (*MZ 24/10/2023*), przeprowadzono przegląd systematyczny, mający na celu odnalezienie badań służących do oceny jakości życia chorych we wnioskowanym wskazaniu.

7.1 Przegląd systematyczny użyteczności

7.1.1 Cel

Przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, odpowiadających populacji chorych na PChN, wykonano w celu przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności empagliflozyny w porównaniu z SoC. Użyteczności stanów zdrowia pozwalają wyznaczyć lata życia skorygowane o jakość, główny wynik zdrowotny w świetle polskich wytycznych przeprowadzenia analiz ekonomicznych (*AOTMiT 2016, MZ 24/10/2023*) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

W związku z przeprowadzonym wcześniej przeglądem systematycznym użyteczności chorych na przewlekłą chorobę nerek, zweryfikowanym przez AOTMiT (*AE Jardiance PChN 2023*), w niniejszej analizie dokonano aktualizacji przeglądu wtórnych badań użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby. Przeszukania dokonano w dniu **13 sierpnia 2024 r.** w bazie informacji medycznych *MEDLINE* (poprzez Pubmed) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji.

Tak jak uprzednio, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w pierwszej kolejności poszukiwano przeglądu systematycznego wartości użyteczności dla stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Warunkiem wykorzystania zidentyfikowanego przeglądu systematycznego jako źródła danych o wartościach użyteczności są brak wątpliwości metodologicznych co do systematyczności wyszukiwania, aktualność (do 5 lat od momentu publikacji) oraz uwzględnienie użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu.

Zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016* wyszukiwanie pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzono w następujących etapach:

- wyszukiwanie abstraktów w bazach publikacji medycznych,
- analiza streszczeń, tytułów abstraktów,
- analiza pełnych tekstów publikacji wraz z przeszukiwaniem referencji.

Uwzględniono publikacje w języku polskim oraz angielskim. Poszukiwano w pierwszej kolejności użyteczności wyznaczonych w oparciu o kwestionariusz EQ-5D, ponieważ jest on zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe kryteria włączenia do badań na etapie selekcji abstraktów, a następnie pełnych tekstów.

Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądu użyteczności, dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w PChN.

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Populacja dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek	Populacja inna niż określona w kryteriach włączenia
Rodzaj badania	Przegląd systematyczny użyteczności zawierający użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu	Inny rodzaj badania niż określony w kryteriach włączenia
Metoda pomiaru użyteczności	Ocena użyteczności dokonana z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru: kwestionariusz EQ-5D SF-6D, HUI, SF-6d (lub sposób przedstawienia wyników na to wskazuje)	Inny rodzaj pomiaru niż określony w kryteriach włączenia
Punkt końcowy	Wartość użyteczności dla przynajmniej jednego ze stanów zdrowotnych uwzględnionych względem wskaźnika eGFR oraz albuminurii w oparciu o klasyfikację KDIGO (zob. Rozdział 5.1, Tabela 4.).	Wartości użyteczności dla stanów innych niż w kryteriach włączenia oraz niepowiązane z nimi
Język	Język angielski lub polski	Inny niż język angielski i polski
Data publikacji	Ostatnie 5 lat licząc od dnia wyszukiwania	Inna data niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Nie zawężono wyszukiwania ze względu na interwencję	-

Zastosowana strategia wyszukiwania w bazie medycznej MEDLINE zawierała słowa kluczowe określające jednostkę chorobową oraz metodę pomiaru użyteczności. Szczegółowa strategia wyszukiwania oraz jej wyniki zostały zaprezentowane w poniższej tabeli.

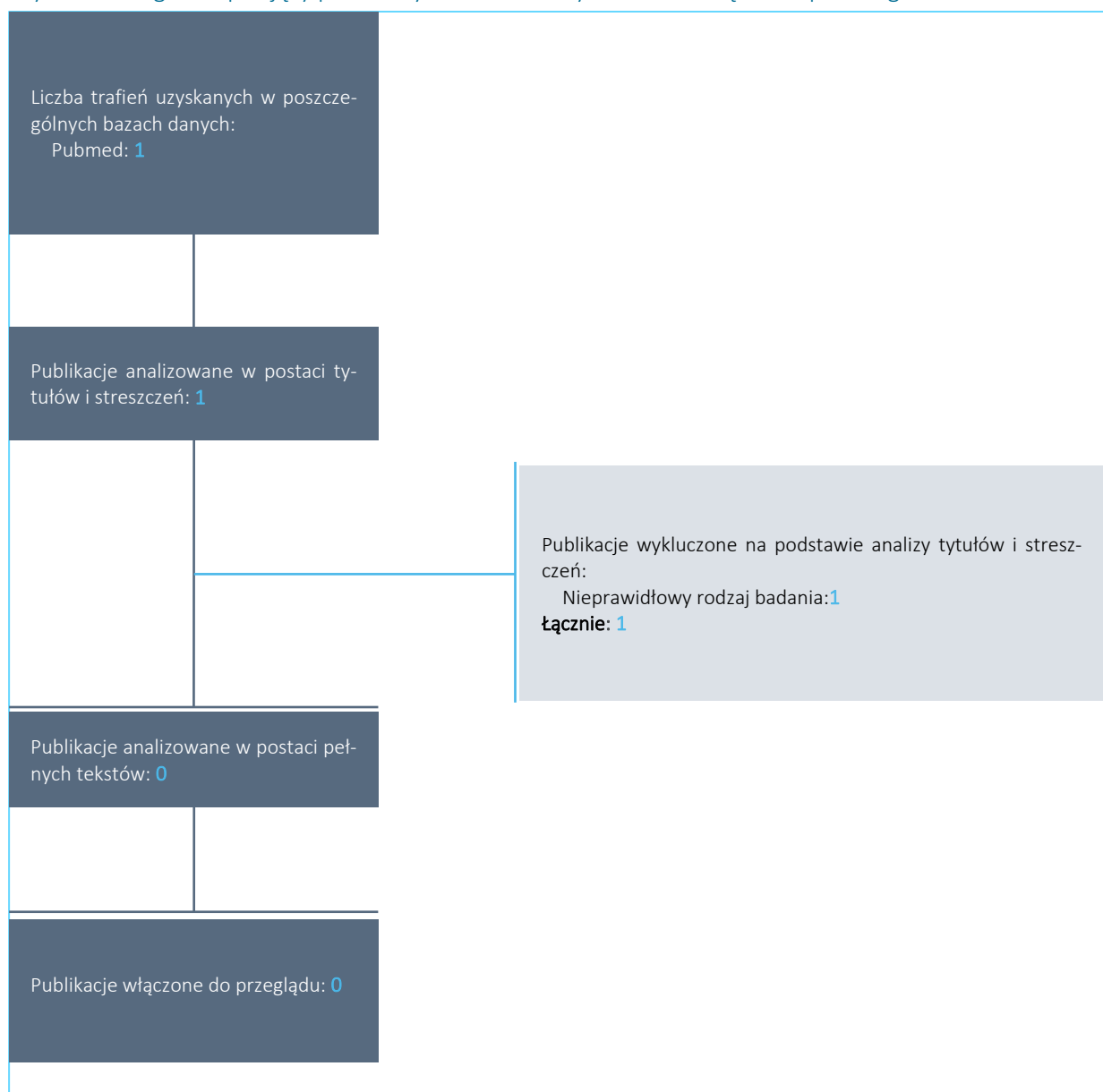
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed): przegląd systematyczny, zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia PChN.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Liczba wyników
#1	chronic kidney disease	215 966
#2	chronic renal disease	209 346
#3	CKD	49 496
#4	#1 OR #2 OR #3	239 200
#5	stage[tw] OR stages[tw]	1 407 677
#6	utility[tiab] OR disutility[tiab] OR utilities[tiab] OR disutilities[tiab] OR "health status"[tiab] OR "health preference"[tiab] OR "preference based measure"[tiab] OR "preference based measures"[tiab] OR EQ5D[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR euroqol[tiab] OR euro-qol[tiab] OR "HUI"[tiab] OR "HUI3"[tiab] OR "HUI-3"[tiab] OR "HUIIII"[tiab] OR "HUI-III"[tiab] OR "SF-6D"[tiab] OR "SF6D"[tiab] OR "short-form six-dimension"[tiab]	381 873
#7	#4 AND #5 AND #6	1 118
#8	Filters: Systematic Review, from 2023/7/7- 2024/8/13	1

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 1 rekord. Po przeanalizowaniu tytułu oraz streszczenia publikację tę wykluczono, gdyż nie spełniła predefiniowanych kryteriów włączenia. Wobec powyższego, do dalszej analizy nie włączono żadnych dokumentów spełniających przyjęte kryteria.

Na zamieszczonym poniżej diagramie zaprezentowano proces wyszukiwania badań użyteczności, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów.

Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem PChN.



W ramach przeprowadzonej aktualizacji przeglądu nie odnaleziono dokumentów spełniających przyjęte kryteria włączenia. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie publikacji uwzględnionych w ocenie *AE Jardiance PChN 2023*.

Tabela 11. Wyniki wyszukiwania wtórnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia PChN (*Medline przez PubMed*).

Tytuł/rodzaj włączonego badania pierwotnego	Kraj	Populacja/intervencja	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Wartości użyteczności
<i>Cooper 2020</i>					
<i>Blakeman 2014</i> / badanie RCT oceniające QoL	Wielka Brytania	Chorzy z PChN G3	PChN G3 (ocena wyjściowa i po 6 m-cach)	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wyjściowa: 0,67 (SD: 0,30) ▪ po 6 m-cach: 0,67 (SD: 0,29)
			Hemodializoterapia (n = 1 767)	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ charakterystyka wyjściowa: 0,75 (SD: 0,25) ▪ wyniki po > 6 m-cach: 0,71
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Zawał serca (efekt ostry – tydzień 1-13 od wystąpienia zdarzenia; efekt przewlekły – tydzień 14-44 od wystąpienia zdarzenia) ○ Utrata użyteczności z powodu zawału serca (ocena po 6 m-cach) 	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zawał serca: <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt ostry: 0,52 (95% CI: 0,47; 0,58) ▪ efekt przewlekły: 0,66 (95% CI: 0,57; 0,76) ○ Utrata użyteczności (w ocenie po 6 m-cach): <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt krótkoterminowy: -0,12 ▪ efekt długoterminowy: -0,10
<i>Briggs 2016</i> / ocena HRQoL badania RCT <i>EVOLVE</i>	22 kraje	Chorzy z umiarkowaną do ciężkiej nadciśnością przytarczyc, którzy byli hemodializowani	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (efekt ostry – tydzień 1-13 od wystąpienia zdarzenia; efekt przewlekły – tydzień 14-44 od wystąpienia zdarzenia) ○ Utrata użyteczności z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (ocena po 6 m-cach) 	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ○ Niestabilna dławica piersiowa: <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt ostry: 0,54 (95% CI: 0,46; 0,63) ▪ efekt przewlekły: 0,60 (95% CI: 0,49; 0,71) ○ Utrata użyteczności (w ocenie po 6 m-cach): <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt krótkoterminowy: -0,11 ▪ efekt długoterminowy: -0,05
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Niewydolność serca (efekt ostry – tydzień 1-13 od wystąpienia zdarzenia; efekt przewlekły – tydzień 14-44 od wystąpienia zdarzenia) ○ Utrata użyteczności z powodu niewydolności serca (ocena po 6 m-cach) 	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ○ Niewydolność serca: <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt ostry: 0,58 (95% CI: 0,54; 0,63) ▪ efekt przewlekły: 0,66 (95% CI: 0,59; 0,73) ○ Utrata użyteczności (w ocenie po 6 m-cach): <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt krótkoterminowy: -0,11 ▪ efekt długoterminowy: -0,10

Tytuł/rodzaj włączonego badania pierwotnego	Kraj	Populacja/intervencja	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Wartości użyteczności
			Utrata użyteczności w wyniku zdarzeń związanych z chorobą naczyń obwodowych (ocena po 6 m-cach)	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt krótkoterminowy: -0,31 ▪ efekt długoterminowy: -0,20
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Udar niedokrwienny mózgu (efekt ostry – tydzień 1-13 od wystąpienia zdarzenia; efekt przewlekły – tydzień 14-44 od wystąpienia zdarzenia) ○ Utrata użyteczności w wyniku udaru niedokrwiennego mózgu (ocena po 6 m-cach) 	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ○ Udar niedokrwienny mózgu: <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt ostry: 0,50 (95% CI: 0,41; 0,60) ▪ efekt przewlekły: 0,49 (95% CI: 0,30; 0,68) ○ Utrata użyteczności (w ocenie po 6 m-cach): <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt krótkoterminowy: -0,20 ▪ efekt długoterminowy: -0,111
			<ul style="list-style-type: none"> ○ Zdarzenia kostne (złamania; efekt ostry – tydzień 1-13 od wystąpienia zdarzenia; efekt przewlekły – tydzień 14-44 od wystąpienia zdarzenia) ○ Utrata użyteczności w wyniku zdarzeń kostnych (ocena po 6 m-cach) 	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zdarzenia kostne: <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt ostry: 0,35 (95% CI: 0,30; 0,40) ▪ efekt przewlekły: 0,58 (95% CI: 0,51; 0,65) ○ Utrata użyteczności (w ocenie po 6 m-cach): <ul style="list-style-type: none"> ▪ efekt krótkoterminowy: -0,31 ▪ efekt długoterminowy: -0,12
<i>Gorodetskaya 2005 /</i> prospektywne badanie obserwacyjne	Stany Zjednoczone	Chorzy z PChN, wyniki w podziale wg stadium: G2, G3, G4, G5, oraz pacjenci hemodializowani	PChN G2 (n = 22)	HUI-3	0,67 (SD: 0,31)
			PChN G3 (n = 50)		0,67 (SD: 0,31)
			PChN G4 (n = 65)		0,55 (SD: 0,34)
			PChN G5 (n = 28)		0,54 (SD: 0,36)
			Hemodializoterapia (n = 271)		0,54 (SD: 0,31)
<i>Jardine 2017 /</i> ocena HRQoL badania RCT <i>ACTIVE Dialysis</i>	Australia, Chiny, Kanada, Nowa Zelandia	Pacjenci poddawani hemodializoterapii	Hemodializoterapia (n = 200)	EQ-5D-3L	0,78 (SD: 0,24)
			PChN G2 (n = 29)	EQ-5D-3L	0,85 (95% CI: 0,70; 1)

Tytuł/rodzaj włączonego badania pierwotnego	Kraj	Populacja/interwencja	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Wartości użyteczności
<i>Jesky 2016</i> / prospektywne badanie obserwacyjne	Wielka Brytania	Chorzy z PChN niewymagający dializoterapii, wyniki w podziale wg stadium: G2, G3a, G3b, G4, G5	PChN G3a (n = 45)		0,80 (95% CI: 0,69; 1)
			PChN G3b (n = 173)		0,80 (95% CI: 0,68; 1)
			PChN G4 (n = 423)		0,74 (95% CI: 0,62; 0,85)
			PChN G5 (n = 75)		0,73 (95% CI: 0,62; 1)
<i>Lee 2005</i> / badanie przekrojowe	Wielka Brytania	Pacjenci hemodializowani, oczekujący na rozpoczęcie hemodializoterapii lub po przeszczepieniu nerki	Hemodializoterapia (n = 99)	EQ-5D-3L	0,44 (SD: 0,32)
			Dializoterapia otrzewnowa (n = 64)	EQ-5D-3L	0,53 (SD: 0,34)
			Stan po przeszczepie nerki (n = 209)	EQ-5D-3L	0,71 (SD: 0,27)
<i>Manns 2002</i> / badanie przekrojowe	Kanada	Pacjenci poddawani hemodializoterapii powyżej 6 miesięcy	Hemodializoterapia (n = 128)	EQ-5D-3L	0,60 (95% CI: 0,55; 0,64)
<i>Manns 2003</i> / badanie przekrojowe	Kanada	Pacjenci poddawani hemodializoterapii powyżej 6 miesięcy	Hemodializoterapia (ocena wyjściowa i po 6 m-cach)	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wyjściowa: 0,65 (SD: 0,027) ▪ po 6 m-cach: 0,62 (SD: 0,030)
			Dializoterapia otrzewnowa (ocena wyjściowa i po 6 m-cach)	EQ-5D-3L	<ul style="list-style-type: none"> ▪ wyjściowa: 0,64 (SD: 0,063) ▪ po 6 m-cach: 0,67 (SD: 0,046)
<i>Manns 2009</i> / badanie RCT oceniające QoL	Kanada	Pacjenci poddawani hemodializoterapii (standardowej lub w warunkach domowych)	Hemodializoterapia (n = 51)	EQ-5D-3L	0,69 (95% CI: 0,63; 0,76)
<i>Neri 2011</i> / badanie przekrojowe	Stany Zjednoczone	Pacjenci po przeszczepie nerki	Stan po przeszczepie nerki, PChN G1-2 (n = 143)	EQ-5D-3L	0,88 (SD: 0,15)
			Stan po przeszczepie nerki, PChN G1-2 (n = 386)	HUI-3	0,79 (SD: 0,25)
			Stan po przeszczepie nerki, PChN G3 (n = 172)	EQ-5D-3L	0,87 (SD: 0,14)
				HUI-3	0,75 (SD: 0,26)
			Stan po przeszczepie nerki, PChN G4 (n = 51)	EQ-5D-3L	0,87 (SD: 0,10)
				HUI-3	0,74 (SD: 0,22)
Stan po przeszczepie nerki, PChN G5 (n = 19)	EQ-5D-3L	0,82 (SD: 0,12)			

Tytuł/rodzaj włączonego badania pierwotnego	Kraj	Populacja/intervencja	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Wartości użyteczności
				HUI-3	0,67 (SD: 0,33)
<i>Ortega 2007</i> / prospektywne badanie obserwacyjne	Hiszpania	Pacjenci z ESKD, po przeszczepieniu nerki	ESKD (przed przeszczepieniem nerki)	EQ-5D-3L	0,74 (SD: 0,21)
			Stan po przeszczepie nerki (ocena po 3 miesiącach)	EQ-5D-3L	0,81 (SD: 0,19)
			Stan po przeszczepie nerki (ocena po 6 miesiącach)	EQ-5D-3L	1,0 (SD: 0)
			Stan po przeszczepie nerki (ocena po 12 miesiącach)	EQ-5D-3L	0,82 (SD: 0,20)
<i>Ortega 2009</i> / prospektywne badanie obserwacyjne	Stany Zjednoczone	Pacjenci po przeszczepieniu nerki	Pacjenci w wieku < 60 lat, stan przed przeszczepieniem nerki	EQ-5D-3L	0,61
			Pacjenci w wieku > 60 lat, stan przed przeszczepieniem nerki	EQ-5D-3L	0,78
			Pacjenci w wieku < 60 lat, stan po przeszczepie nerki (ocena po 12 miesiącach)	EQ-5D-3L	0,74
			Pacjenci w wieku > 60 lat, stan po przeszczepie nerki (ocena po 12 miesiącach)	EQ-5D-3L	0,86
<i>Ortega 2013</i> / badanie przekrojowe	Hiszpania	Pacjenci po przeszczepie nerki (ocena 6-24 m-cy po przeszczepie)	Stan po przeszczepie nerki (n = 126)	SF-6D	0,77
			Stan po przeszczepie nerki (n = 80)	SF-6D	0,76
<i>Pan 2018</i> / badanie przekrojowe	Chiny	Pacjenci poddawani hemodializoterapii	Hemodializoterapia (n = 315)	SF-6D	0,75 (SD: 0,11)
<i>Wong 2019</i> / badanie przekrojowe	Hong Kong	Pacjenci poddawani dializoterapii	Hemodializoterapia – hospitalizacja (n = 135)	SF-6D	0,73 (SD: 0,11)
			Hemodializoterapia w ośrodku dializ (n = 118)	SF-6D	0,79 (SD: 0,11)
			Dializoterapia otrzewnowa (n = 103)	SF-6D	0,78 (SD: 0,11)
<i>Elshahat 2020</i>					
			PChN G1-3	EQ-5D-3L	0,86 (SD: 0,16)

Tytuł/rodzaj włączonego badania pierwotnego	Kraj	Populacja/intervencja	Stan zdrowotny	Metoda pomiaru	Wartości użyteczności
<i>Eriksson 2016</i> / badanie przekrojowe	Kraje nordyckie	Pacjenci z autosomalnie dominującą wielotorbielowatością nerek (n = 243)	PChN G4-5	EQ-5D-3L	0,79 (SD: 0,23)
			Hemodializoterapia/dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D-3L	0,68 (SD: 0,30)
			Stan po przeszczepie nerki	EQ-5D-3L	0,82 (SD: 0,21)
<i>Goldsmith 2016</i> / badanie przekrojowe	Europa	Chorzy z niedokrwistością i PChN (n = 1 336)	PChN G3-4	EQ-5D-3L	0,76
<i>Günalay 2018</i> / badanie przekrojowe	Turcja	Pacjenci z PChN poddawani dializoterapii (n = 60)	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,60 (SD: 0,29)
			Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D-3L	0,68 (SD: 0,33)
<i>Jesky 2016</i> / prospektywne badanie obserwacyjne	Wielka Brytania	Chorzy z PChN niewymagający dializoterapii, wyniki w podziale wg stadium: G2, G3a, G3b, G4, G5 (n = 745)	PChN G1/2	EQ-5D-3L	0,85 (95% CI: 0,70; 1)
			PChN G3	EQ-5D-3L	0,80 (95% CI: 0,68; 1)
			PChN G4	EQ-5D-3L	0,74 (95% CI: 0,62; 0,85)
			PChN G5	EQ-5D-3L	0,73 (95% CI: 0,62; 1)
<i>Li 2017</i> / prospektywne badanie obserwacyjne	Wielka Brytania	Pacjenci po przeszczepieniu nerki (n = 512)	Stan po przeszczepie nerki	EQ-5D-5L	0,83
<i>Lowney 2015</i> / prospektywne obserwacyjne badanie przekrojowe	Anglia, Irlandia	Pacjenci z ESKD poddawani dializoterapii (n = 893)	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,58 (SD: 0,33)
<i>Mckercher 2018</i> / analiza QoL	Australia	Chorzy z PChN (n = 95)	PChN G5	EQ-5D-3L	0,75 (SD: 0,20)
<i>van Haalen 2018</i> / analiza RWD	Francja, Niemcy, Włochy, Wielka Brytania, Hiszpania, Stany Zjednoczone	Chorzy z niedokrwistością i PChN (n = 2 233)	PChN G3	EQ-5D-3L	0,82
			PChN G4	EQ-5D-3L	0,78
			PChN G5	EQ-5D-3L	0,71

Celem prac *Cooper 2020* oraz *Elshahat 2020* było wykonanie przeglądu systematycznego badań zawierających użyteczności dla stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek. Autorzy publikacji *Cooper 2020* przeprowadzili systematyczne wyszukiwanie w bazach danych *MEDLINE (PubMed)* oraz *Embase (OVID)*, natomiast w *Elshahat 2020* przeszukiwano bazy *MEDLINE, Embase, National Health Service Economic Evaluation Database, Health Technology Assessment Database* oraz *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. W obu PS włączano artykuły opublikowane do 2019 roku (oba PS opublikowały również szczegółowe strategie wyszukiwania).

W przeglądzie *Cooper 2020* poszukiwano analiz zawierających wyniki użyteczności dla chorych z PChN, uzyskanych przy użyciu skal EQ-5D, SF-6D oraz HUI, natomiast w *Elshahat 2020* włączano publikacje zawierające wyniki użyteczności uzyskane z wykorzystaniem skal EQ-5D, EQ-VAS, KDQOL-SF oraz HUI. W wyszczególnionych w powyższej tabeli wynikach pominięto źródła przedstawiające wartości użyteczności opracowane według skal innych niż przyjęte w kryteriach wyszukiwania. Nie odnotowano znaczących różnic w wartościach użyteczności pomiędzy badaniami.

Źródła przedstawionych w tabeli publikacji uwzględnionych w PS zamieszczono w załączniku (zob. Załącznik 15.2.5).

7.2 Ocena jakości życia w badaniu *EMPA-KIDNEY*

Autorzy modelu globalnego przeprowadzili analizę danych z populacji ITT badania *EMPA-KIDNEY*, dotyczących jakości życia związanej ze stanami zdrowotnymi w PChN. Wartości użyteczności obliczono dla każdego stadium według klasyfikacji KDIGO.

Uzyskane wartości użyteczności stanów zdrowia podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia – wartości z badania *EMPA-KIDNEY*.

Nazwa stanu zdrowia wykorzystana w modelu	Wartość użyteczności			Źródło/komentarz
	Średnia	Minimalna	Maksymalna	
G+90_A-30	■	■	■	■
G+90_A-300	■	■	■	
G+90_A+300	■	■	■	
G+60_A-30	■	■	■	
G+60_A-300	■	■	■	
G+60_A+300	■	■	■	
G+45_A-30	■	■	■	

Nazwa stanu zdrowia wykorzystana w modelu	Wartość użyteczności			Źródło/komentarz
	Średnia	Minimalna	Maksymalna	
G+45_A-300	■	■	■	
G+45_A+300	■	■	■	
G+30_A-30	■	■	■	
G+30_A-300	■	■	■	
G+30_A+300	■	■	■	
G+15_A-30	■	■	■	
G+15_A-300	■	■	■	
G+15_A+300	■	■	■	
G-15_A-30	0,730	0,62	1,00	
G-15_A-300	0,730	0,62	1,00	Jesky 2016
G-15_A+300	0,730	0,62	1,00	

[^] założenie własne autorów modelu globalnego;

1

Autorzy ze względu na brak danych z próby *EMPA-KIDNEY* dla stanów PChN G5: G-15_A-30, G-15_A-300 oraz G-15_A+300, wykorzystali dane z analizy *Jesky 2016*.

7.3 Użyteczności przyjęte w modelu

W analizie podstawowej jako wartości użyteczności w poszczególnych stanach przewlekłej choroby nerek przyjęto wyniki pochodzące z prospektywnego badania obserwacyjnego *Jesky 2016*, odnalezione w obu przeglądach systematycznych włączonych do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia: *Cooper 2020* oraz *Elshahat 2020* (Rozdział 7.1).

Celem badania *Jesky 2016* była ocena jakości życia względem stadium choroby u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którzy nie wymagają dializoterapii (*pre-dialysis CKD*). Ocenę przeprowadzono, wykorzystując kwestionariusz EQ-5D-3L, który jest zalecany przez polskie wytyczne (*AOTMiT 2016*). Wyniki EQ-5D uzyskano łącznie dla 745 badanych – liczebność chorych w poszczególnych stadiach PChN względem eGFR i uACR przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Liczebność pacjentów z PChN w podziale względem wartości eGFR i uACR, włączonych do badania *Jesky 2016*.

Przedziały progowe eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Poziom uACR (mg/g)		
	< 3 (A1)	3-30 (A2)	>30 (A3)
≥ 60 (PChN G1/G2)	1	1	25

Przedziały progowe eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Poziom uACR (mg/g)		
	< 3 (A1)	3-30 (A2)	>30 (A3)
45–59 (PChN G3a)	8	13	24
30–44 (PChN G3b)	28	59	78
15–29 (PChN G4)	66	138	192
<15 (PChN G5)	5	19	47

Przyjęte w analizie wartości użyteczności stanów zdrowia z analizy *Jesky 2016* szacowano względem wartości eGFR, bez uwzględnienia klas albuminurii, co może stanowić ograniczenie oszacowania. Jednakże użyteczności z publikacji *Jesky 2016* były również wykorzystane w analizie podstawowej przez autorów modelu globalnego, a także w raporcie HTA dla dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem (*AE Forxiga 2023*). Dla pozostałych zdarzeń i powikłań klinicznych przyjęto wartości uwzględnione w modelu globalnym. Wartości użyteczności przyporządkowane poszczególnym stanom zdrowotnym oraz obniżenia użyteczności związane ze zdarzeniami klinicznymi podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz związane ze zdarzeniami klinicznymi, przyjęte w analizie podstawowej.

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło/Komentarz
Użyteczności stanów zdrowotnych według eGFR i uACR		
G+90_A-30	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+90_A-300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+90_A+300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+60_A-30	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+60_A-300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+60_A+300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+45_A-30	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+45_A-300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+45_A+300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+30_A-30	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+30_A-300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+30_A+300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+15_A-30	0,74	<i>Jesky 2016</i>
G+15_A-300	0,74	<i>Jesky 2016</i>
G+15_A+300	0,74	<i>Jesky 2016</i>
G-15_A-30	0,73	<i>Jesky 2016</i>

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło/Komentarz
G-15_A-300	0,73	Jesky 2016
G-15_A+300	0,73	Jesky 2016
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych		
Zawał mięśnia sercowego	-0,06	Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)
Niestabilna dławica piersiowa	-0,09	Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)
Udar niedokrwienny mózgu	-0,16	Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)
Przewlekła niewydolność serca (hospitalizacja)	-0,11	Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)
Przemijający atak niedokrwienny	-0,07	Sullivan 2016
Choroba tętnic obwodowych	-0,06	Bagust 2005 (PS Beaudet 2014)
Użyteczności w schyłkowej niewydolności nerek		
Dializoterapia otrzewnowa	0,58	Liem 2008
Hemodializoterapia	0,56	Liem 2008
Przeszczepienie nerki	0,71	Lee 2005 (NICE 2021, ocena dapagliflozyny w leczeniu PChN)
Utrata użyteczności z powodu schyłkowej niewydolności nerek		
Przeszczepienie nerki (leki immunosupresyjne po przeszczepie)	-0,01	Peasgood 2016
Ostre uszkodzenie nerek	-0,04	Sullivan 2016
Ostre uszkodzenie nerek- leczenie ambulatoryjne	-0,04	Sullivan 2016
Ostre uszkodzenie nerek- hospitalizacja	-0,04	Sullivan 2016
Złamania szyjki kości udowej	-0,07	Sullivan 2016
Inne złamanie	-0,07	Sullivan 2016
Niedokrwistość	-0,08	NICE 2022 (ocena niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego)
Rak nerki	-0,003	Sullivan 2011 (MEPS)
Rak urotelialny	-0,003	Sullivan 2011 (MEPS)
Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	-0,06	Clarke 2002 (przyjęto wartość tożsamą dla zawału mięśnia sercowego)
Utrata użyteczności z powodu innych zdarzeń klinicznych i AEs		
Amputacja nogi	-0,12	Peasgood 2016
Amputacja palucha	-0,12	Peasgood 2016
Amputacja stopy	-0,12	Peasgood 2016

Ponieważ w przypadku użyteczności stanów zdrowia istnieje takie samo ryzyko podwójnego naliczania jak w przypadku kosztów, dla niektórych ze zdarzeń (takich jak infekcje, zdarzenia metaboliczne, cukrzyca i nadciśnienie) nie uwzględniano utraty użyteczności – założono, że są one uwzględnione w

użyteczności odpowiedniego stanu zdrowia. W przypadku zdarzeń o długoterminowych skutkach, takich jak udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego, utratę użyteczności stosowano konserwatywnie tylko w roku wystąpienia zdarzenia.

8 Analiza kosztów

Analizę kosztów przeprowadzono równoległe z perspektyw podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnika publicznego) oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorców. Z punktu widzenia obu perspektyw uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem przewlekłej choroby nerek, co jest zgodne z definicją tych perspektyw przedstawioną m.in. w wytycznych *AOTMiT 2016*. Nie zidentyfikowano kosztów niemedyycznych istotnych z punktu widzenia analizowanego problemu zdrowotnego. Nie rozważano także perspektywy społecznej jako mało istotnej w procesie formułowania rekomendacji dla podmiotu podejmującego decyzję o finansowaniu wnioskowanej technologii.

Wybór źródeł danych oparto na perspektywie analizy. Wyceny jednostkowe leków objętych refundacją oparto na aktualnym obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 17/06/2024*). Pomocniczo korzystano również z danych NFZ dotyczących całkowitej kwoty refundacji leków w 2023 roku (*NFZ 07/06/2024*).

Koszty monitorowania stanu pacjenta a także koszty związane z przeszczepem nerki, leczeniem zdarzeń niepożądanych oraz powikłań oparto o dane NFZ udostępniane w ramach portalu *statystyki.nfz.gov.pl* oraz wyceny świadczeń publikowane w rozporządzeniach Prezesa NFZ.

W tabeli poniżej przytoczono aktualne średnie ceny punktów rozliczeniowych dla kategorii świadczeń opieki zdrowotnej wykorzystanych w niniejszym raporcie (*AOTMiT WT.543.5.2024*).

Tabela 15. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2024 roku.

Kategoria świadczeń w modelu	Średnia cena pkt w 2024
SZP- wartości hospitalizacji dogrup JGP	1,84 zł
AOS- wizyty ambulatoryjne (np. W11, W12)	1,77 zł
Dializoterapia	1,49 zł

Metodykę oraz źródła dla przeprowadzonego oszacowania powyższych kosztów szczegółowo omówiono w kolejnych podrozdziałach. Rozdziały analizy kosztów, w ramach kategorii uwzględnionych w analizie minimalizacji-kosztów przedstawiają dodatkowo założenia dotyczące tej analizy

8.1 Koszty lekowe

W modelu założono, że w każdym cyklu pacjent otrzymuje standardowe leczenie obejmujące różne grupy terapeutyczne leków (inhibitory RAS [ACEi lub ARB], leki moczopędne, leki wpływające na gospodarkę lipidową). Koszty SoC naliczono w obu ramionach modelu – zarówno wnioskowanej interwencji jak i komparatora – co związane jest z faktem, że lek Jardiance stanowi terapię dodaną do optymalnego leczenia.

8.1.1 Empagliflozyna (produkt leczniczy Jardiance)

Koszt jednostkowy opakowania leku Jardiance przyjęto zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją (zob. Rozdział 3).

W analizie podstawowej uwzględniono zakładaną możliwość nabywania bezpłatnie produktu Jardiance przez świadczeniobiorców powyżej 65 roku życia w ramach wykazu D2 (MZ 17/06/2024 [REDACTED])

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Średni koszt opakowania empagliflozyny z perspektywy płatnika publicznego obliczono następnie jako średnią z kosztu leku dla NFZ przy odpłatności 0% i 30%, ważoną odsetkiem pacjentów w wieku 65+ i 65- lat, tj.

[REDACTED]
[REDACTED]
W tabeli poniżej podsumowano koszt jednostkowy opakowania Jardiance we wnioskowanych prezentacjach w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 16. Koszt jednostkowy Jardiance przyjęty w analizie.

RSS	Prezentacja	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Z uwzględnieniem RSS	Jardiance 10 mg, 28 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
	Jardiance 10 mg, 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
	Jardiance 10 mg, 14 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
	Jardiance 10 mg, 60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS	Jardiance 10 mg, 28 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
	Jardiance 10 mg, 30 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
	Jardiance 10 mg, 14 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]
	Jardiance 10 mg, 60 tabl.	[REDACTED]	[REDACTED]

W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Jardiance*) oraz dawkowaniem w badaniu *EMPA-KIDNEY* (*Herrington 2023*), tj. 10 mg (1 tabletki) empagliflozyny raz na dobę.

Średni koszt dobowy (tj. koszt jednej tabletki) obliczono na podstawie prognozowanych przez wnioskodawcę udziałów poszczególnych prezentacji w łącznej sprzedaży Jardiance (zob. tabela poniżej).

Tabela 17. Udziały poszczególnych prezentacji w łącznym zużyciu produktu Jardiance.

Prezentacja leku Jardiance	Udział w liczbie opakowań	Udział w liczbie tabletek
Jardiance 10 mg, 28 tabl.	■	■
Jardiance 10 mg, 30 tabl.	■	■
Jardiance 10 mg, 14 tabl.	■	■
Jardiance 10 mg, 60 tabl.	■	■

W poniższej tabeli przedstawiono dzienny koszt terapii empagliflozyną w wariantach bez proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz w wariantach uwzględniającym RSS.

Tabela 18. Dzienny koszt terapii empagliflozyną z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).

Perspektywa/RSS	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna (PPP+P)
Z uwzględnieniem RSS	■	■
Bez uwzględnienia RSS	■	■

8.1.2 Standardowe leczenie przewlekłej choroby nerek (SoC)

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*) leczenie przewlekłej choroby nerek obejmuje szeroko pojęte leczenie przyczynowe i hamowanie postępu PChN, zapobieganie powikłaniom PChN i ich leczenie, leczenie chorób współistniejących, zapobieganie chorobom układu krążenia, przygotowanie do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze.

W ramach obliczeń kosztów terapii SoC, przeprowadzono aktualizację oszacowania wykonanego we wcześniejszym wniosku o objęcie refundacją produktu Jardiance we wskazaniu leczenia PChN (*AE Jardiance PChN 2023*), zwalidowanym pozytywnie przez AOTMiT (*AWA Jardiance PChN 2023*). W tabeli poniżej podsumowano terapie włączone do SoC oraz częstość ich stosowania w badaniu *EMPA-KIDNEY*,

Tabela 19. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu EMPA-KIDNEY

Grupa leków	Odsetek pacjentów stosujących	
	w badaniu EMPA-KIDNEY	
Inhibitory RAS (ACEi/ARB)	85,2%	
Leki moczopędne (diuretyki)	42,6%	
Leki wpływające na gospodarkę lipidową (statyny)	66,3%	

Dla każdej grupy terapeutycznej zidentyfikowano przypisaną jej w ramach listy refundacji aptecznej (załącznik A1 do MZ 17/06/2024) grupę limitową. Na podstawie opublikowanych przez Centralę Narodowego Funduszu Zdrowia danych dotyczących wielkości kwot refundacji za rok 2023 (NFZ 07/06/2024). Z każdej z wyszukanych grup limitowych wyodrębniono preparaty, które przekroczyły arbitralny próg odcięcia 3% całkowitej kwoty refundacji w danej grupie limitowej w 2023 roku.

Na podstawie udziałów w kwocie refundacji dla każdego leku wyznaczono wagę, którą wykorzystano do wyznaczenia średniego ważonego kosztu refundacji dla płatnika bądź płatnika i świadczeniobiorców (w zależności od perspektywy) za substancję przydzieloną do grupy limitowej, odpowiadającej grupie terapeutycznej. Pełną listę odnalezionych preparatów, które wykorzystywano w analizie przedstawiono w Załączniku 15.3.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki kalkulacji miesięcznego oraz rocznego kosztu standardowej farmakoterapii przewlekłej choroby nerek,

Tabela 20. Miesięczny oraz roczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego PChN.

	Miesięczny koszt terapii	Roczny koszt terapii
Perspektywa płatnika publicznego	77,20 zł	926,43 zł
Perspektywa wspólna płatnika i pacjenta	87,91 zł	1 054,88 zł

Całkowity roczny koszt optymalnej farmakoterapii wyniósł **926 zł** z perspektywy płatnika publicznego oraz **1 tys. zł** z perspektywy wspólnej płatnika oraz pacjentów. Ponieważ floczyny stosowane są jako terapia dodana do leczenia standardowego, koszt ten naliczono w obu ramionach, zarówno komparatora jak i wnioskowanej interwencji.

8.2 Koszty stanów zdrowotnych PChN wg KDIGO

W modelu uwzględniono koszty poszczególnych stanów zdrowotnych, wyznaczonych w oparciu o klasyfikację KDIGO względem wartości wskaźnika eGFR oraz albuminurii – szczegóły podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 21. Podział stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.

Nazwa stanu zdrowia wykorzystanego w modelu	Stany zdrowotne wg klasyfikacji KDIGO	Przedziały progowe eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Poziom uACR (mg/g)
G+90_A-30	G1 * A1	≥ 90	< 30
G+90_A-300	G1 * A2	≥ 90	30-300
G+90_A+300	G1 * A3	≥ 90	>300
G+60_A-30	G2 * A1	60-89	< 30
G+60_A-300	G2 * A2	60-89	30-300
G+60_A+300	G2 * A3	60-89	>300
G+45_A-30	G3a * A1	45-59	< 30
G+45_A-300	G3a * A2	45-59	30-300
G+45_A+300	G3a * A3	45-59	>300
G+30_A-30	G3b * A1	30-44	< 30
G+30_A-300	G3b * A2	30-44	30-300
G+30_A+300	G3b * A3	30-44	30-300
G+15_A-30	G4 * A1	15-29	< 30
G+15_A-300	G4 * A2	15-29	30-300
G+15_A+300	G4 * A3	15-29	>300
G-15_A-30	G5 * A1	< 15	< 30
G-15_A-300	G5 * A2	< 15	30-300
G-15_A+300	G5 * A3	< 15	>300

Ze względu na brak szczegółowych danych dotyczących kosztów związanych z leczeniem powyższych stanów zdrowotnych, do oszacowania wykorzystano roczne wskaźniki zdarzeń: opieki szpitalnej, wizyt ambulatoryjnych, wezwania karetki, wizyty na SOR oraz wizyty u lekarza rodzinnego, raportowanych w stanach zdrowotnych (podział względem eGFR i uACR). Roczne wskaźniki zdarzeń definiowano jako częstość wystąpienia zdarzenia na 100 osobolat. Dane zaczerpnięto z publikacji *Pollock 2022*, wykorzystanej w globalnym modelu farmakoekonomicznym – wyniki przedstawiono w kolejnej tabeli.

Tabela 22. Roczne wskaźniki zdarzeń raportowanych w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu (Pollock 2022).

Zakres eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Częstość występowania zdarzenia na 100 osobolat		
	UACR 0-<30 mg/g	UACR 30-<300 mg/g	UACR ≥300 mg/g
Opieka szpitalna (n = 46 617)			
eGFR 60-75	46,8	65,8	135,6
eGFR 45-<60	51,5	68,6	88,8
eGFR 30-<45	64,3	85,0	179,3
eGFR 15-<30	85,0	120,8	505,4
eGFR <15	119,5	519,4	321,4
Wizyty ambulatoryjne (n = 46 617)			
eGFR 60-75	259,4	325,0	474,3
eGFR 45-<60	268,3	309,6	472,8
eGFR 30-<45	297,3	345,8	540,6
eGFR 15-<30	396,9	421,0	733,0
eGFR <15	566,6	547,0	1 513,3
Wezwanie karetki (n = 46 617)			
eGFR 60-75	11,1	20,1	22,0
eGFR 45-<60	14,4	23,5	26,9
eGFR 30-<45	25,7	33,2	28,5
eGFR 15-<30	34,8	37,5	38,4
eGFR <15	43,0	28,3	43,3
Wizyta na SOR (n = 46 617)			
eGFR 60-75	29,1	40,9	51,3
eGFR 45-<60	31,4	41,9	56,2
eGFR 30-<45	43,2	54,6	60,5
eGFR 15-<30	54,1	60,1	84,0
eGFR <15	71,7	63,6	98,9
Opieka na intensywnej terapii (n = 46 617)			
eGFR 60-75	1,1	1,9	3,0
eGFR 45-<60	1,2	1,7	3,1
eGFR 30-<45	1,7	2,5	4,4
eGFR 15-<30	1,8	2,4	7,8
eGFR <15	3,6	1,4	3,1
Wizyta u lekarza rodzinnego (n = 99 129)			
eGFR 60-75	1 083,7	1 245,0	1 420,9
eGFR 45-<60	1 082,3	1 220,1	1 409,2

Zakres eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Częstość występowania zdarzenia na 100 osobolat		
	UACR 0-<30 mg/g	UACR 30-<300 mg/g	UACR ≥300 mg/g
eGFR 30-<45	1 202,3	1 308,9	1 380,5
eGFR 15-<30	1 235,2	1 326,6	1 398,1
eGFR <15	1 342,7	1 426,0	1 326,3

Do wartości wskaźników zdarzeń dopasowano odpowiednie wartości punktowe świadczeń, zaktualizowane o średnie ceny punktów w zależności od kategorii świadczenia (zob. Tabela 15) – otrzymane koszty podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 23. Koszt świadczeń wykorzystanych do obliczenia kosztów stanów zdrowotnych, uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie kliniczne	Przypisany koszt świadczenia*	Źródło/komentarz*
Opieka szpitalna (hospitalizacja)	4 662,71 zł	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w ramach JGP L83 „Przewlekła niewydolność nerek” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Wizyty ambulatoryjne	132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (<i>NFZ 57/2023/DSOZ</i>)
Wezwanie karetki	820,62 zł	Oszacowanie w oparciu o koszt funkcjonowania dobo-karetki typu P (A+B; <i>AOTMiT WT.5403.25.2021</i>) oraz liczbę udzielonych świadczeń przez zespoły ratownictwa medycznego w ciągu roku (<i>UR NFZ 5/2024/IV</i>)
Wizyta na SOR	633,88 zł	Średnia z kosztów świadczeń diagnostycznych udzielanych pacjentom (<i>NFZ 67/2024/DSM</i>)
Opieka na intensywnej terapii	5 185,37 zł	Oszacowanie w oparciu o wycenę <i>AOTMiT</i> wykonanej na potrzeby oszacowania kosztu funkcjonowania oddziału intensywnej terapii w ramach szpitala tymczasowego (<i>AOTMiT WT.541.12.2020</i>), zaktualizowanej o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie”
Wizyta u lekarza rodzinnego	60,25 zł	Oszacowanie w oparciu o liczbę osób objętych opieką lekarza POZ (<i>UR NFZ 5/2024/IV</i>) oraz stawkę kapitacyjną dla świadczenia lekarza POZ (<i>NFZ 61/2024/DSOZ</i>)

* po uwzględnieniu wyceny punktu rozliczeniowego (*AOTMiT WT.543.5.2024*; zob. Tabela 15).

Do obliczenia kosztów opieki szpitalnej przyjęto średnią wartość jednostek hospitalizacji w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów L83 „Przewlekła niewydolność nerek” (*statystyki.nfz.gov.pl*), natomiast jako koszt wizyt ambulatoryjnych przyjęto wartość świadczenia W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (*NFZ 57/2023/DSOZ*). Koszt wezwania karetki do chorego obliczono w oparciu o koszt funkcjonowania dobo-karetki typu P (A+B; *AOTMiT WT.5403.25.2021*) oraz liczbę udzielonych świadczeń przez jeden zespół ratownictwa medycznego w ciągu roku. Roczny koszt świadczeń dla jednego zespołu ratownictwa medycznego obliczono wykorzystując dane dotyczące liczby zespołów ratownictwa medycznego, z którymi zawarto umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej (1 294, narastająco od początku roku do końca IV kwartału 2023 roku) oraz liczbę świadczeń i osób, którym te świadczenia zostały udzielone

przez zespoły ratownictwa medycznego (2 409 852, narastająco od początku roku do końca II półrocza 2023 r; *UR NFZ 5/2024/IV*).

W przypadku kosztów wizyty na SOR, przyjęto wartość średnią z następujących świadczeń diagnostycznych udzielanych pacjentom: rozszerzona diagnostyka (badania laboratoryjne – pakiet dodatkowy, RTG przeglądowe, USG), konsultacja, małe zabiegi oraz rozszerzona diagnostyka obrazowa, monitorowanie podstawowych czynności życiowych, farmakoterapia (dożylna, doszpikowa), mały zabieg operacyjny w trybie ambulatoryjnym, badanie inwazyjne (nakłucie lędźwiowe, nakłucie jam ciała), inne badania dodatkowe (*NFZ 67/2024/DSM*). Koszt osobodnia pobytu na Oddziale Intensywnej Terapii (OIT) przyjęto na poziomie wyceny AOTMiT, wykonanej na potrzeby oszacowania kosztu funkcjonowania oddziału intensywnej terapii w ramach szpitala tymczasowego (4 321,14 zł na 2020 r.; *AOTMiT WT.541.12.2020*) powiększonej o wskaźnik CPI w kategorii „Zdrowie”, skumulowany od 2021 r. do 2023 r. [1,20], tj. 5 185,37 zł).

Oszacowanie kosztu wizyty u lekarza rodzinnego (POZ) przyjęto w oparciu o liczbę osób objętych opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, uwzględniającą czynniki mające wpływ na wysokość otrzymywanej stawki kapitałowej według grup wiekowych zgodnie z zasadami obowiązującymi w okresie sprawozdawczym (*UR NFZ 5/2024/IV*) oraz stawkę kapitałową dla świadczenia lekarza POZ (*NFZ 61/2024/DSOZ*). Koszty opieki szpitalnej oraz intensywnej terapii są obejmowane w ramach kosztów hospitalizacji z dowolnej przyczyny, zatem aby uniknąć podwójnego naliczania tych kosztów w modelu, w oszacowaniu kosztów stanów zdrowotnych pominięto koszty opieki szpitalnej oraz intensywnej terapii.

Podsumowanie obliczonych kosztów stanów zdrowotnych wg KDIGO w ciągu roku przedstawia kolejna tabela. W trakcie oszacowania kosztów nie zidentyfikowano wartości różniących względem perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej – koszty przedstawione poniżej oszacowane są zatem dla obu perspektyw analizy (PPP oraz PPP+P).

Tabela 24. Koszty roczne stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.

Nazwa stanu zdrowia wykorzystana w modelu	Stany zdrowotne wg klasyfikacji KDIGO	Oszacowany koszt przypisany do stanu zdrowotnego
G+90_A-30	G1 * A1	1 272,83 zł
G+90_A-300	G1 * A2	1 605,75 zł
G+90_A+300	G1 * A3	1 991,44 zł
G+60_A-30	G2 * A1	1 272,83 zł

Nazwa stanu zdrowia wykorzystana w modelu	Stany zdrowotne wg klasyfikacji KDIGO	Oszacowany koszt przypisany do stanu zdrowotnego
G+60_A-300	G2 * A2	1 605,75 zł
G+60_A+300	G2 * A3	1 991,44 zł
G+45_A-30	G3a * A1	1 325,46 zł
G+45_A-300	G3a * A2	1 604,54 zł
G+45_A+300	G3a * A3	2 053,67 zł
G+30_A-30	G3b * A1	1 603,79 zł
G+30_A-300	G3b * A2	1 866,20 zł
G+30_A+300	G3b * A3	2 166,77 zł
G+15_A-30	G4 * A1	1 899,60 zł
G+15_A-300	G4 * A2	2 046,85 zł
G+15_A+300	G4 * A3	2 662,99 zł
G-15_A-30	G5 * A1	2 368,49 zł
G-15_A-300	G5 * A2	2 220,69 zł
G-15_A+300	G5 * A3	3 790,24 zł

W badaniu *Pollock 2022* nie przedstawiono wyników dla PChN G1 ($eGFR \geq 90$ ml/min/1,73 m²), natomiast zakres przyjęty dla PChN G2 wynosił 60-75 ml/min/1,73 m², co wynikało z kryteriów włączenia do badania (*Pollock 2022*). W niniejszej analizie z uwagi na powyższe przyjęto konserwatywnie zakres wartości $eGFR$ 60-90 ml/min/1,73 m² (według KDIGO), natomiast dla PChN G1 zastosowano te same wartości, które przyjęto dla PChN G2, co stanowi to pewne ograniczenie. Warto jednak zaznaczyć, że ze względu na występowanie jedynie łagodnych dolegliwości lub nawet całkowity brak objawów w początkowej fazie choroby, przewlekła choroba nerek najczęściej diagnozowana jest dopiero w fazie schyłkowej (a co za tym idzie, w stadium PChN G2 diagnozowana jest niewielka liczba pacjentów; szerszy opis problemu zob. oszacowanie populacji docelowej *BIA Jardiance PChN 2024*), zatem zabieg ten nie wpływa znacząco na ostateczne wyniki analizy.

8.3 Koszty zdarzeń i powikłań klinicznych

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono obliczenia dotyczące kosztów związanych ze zdarzeniami i powikłaniami klinicznymi raportowanymi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, które uwzględniono w modelu ekonomicznym. Na oszacowanie kosztów zdarzeń i powikłań klinicznych w modelu składały się koszty leczenia epizodu, ponoszone w chwili jego wystąpienia oraz opcjonalnie koszty długookresowe.

W przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych, powikłań związanych z leczeniem schyłkowej fazy choroby nerek, powikłań kostnych, zakażeń jak i hospitalizacji z dowolnej przyczyny, które z definicji mają najczęściej charakter epizodów, a nie stanów przewlekłych, największy koszt ponoszony jest w początkowym okresie leczenia. Z kolei koszty dializoterapii, niedokrwistości, zaburzeń metabolicznych czy leczenia przeciwnowotworowego mają charakter ciągły, gdzie leczenie jest długotrwałe, a jego koszt względnie stały w czasie, dlatego przedstawiono je w ujęciu rocznym. Wartości punktowe wykorzystanych w oszacowaniu świadczeń zaktualizowano o średnie ceny punktów w zależności od kategorii świadczenia (AOTMiT WT.543.5.2024; zob. Tabela 15). Szczegółowe kalkulacje średnich kosztów są dostępne w wersji elektronicznej modelu ekonomicznego, dodanego jako załącznik do niniejszej analizy.

8.3.1 Powikłania sercowo-naczyniowe

Każdemu z uwzględnionych w modelu powikłań sercowo-naczyniowych przypisano koszt pojedynczego wystąpienia. Koszty zawału serca, niestabilnej dławicy piersiowej, udaru niedokrwienego, hospitalizacji z powodu przewlekłej niewydolności serca oraz przemijającego ataku niedokrwienego przyjęto z analizy HTA dla Jardiance w leczeniu cukrzycy typu 2 (AE Jardiance T2DM 2024), natomiast koszty leczenia choroby tętnic obwodowych przyjęto z danych dotyczących hospitalizacji w ramach JGP (Q66 Choroby naczyń; *statystyki.nfz.gov.pl*) – koszty z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta podsumowano w tabeli poniżej. W trakcie oszacowania nie zidentyfikowano wartości różniących względem perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej – koszty przedstawione poniżej oszacowane są zatem dla obu perspektyw analizy (PPP oraz PPP+P).

Tabela 25. Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych

Parametr kosztowy	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna (PPP+P)
Zawał mięśnia sercowego	15 977 zł	16 116 zł
Niestabilna dławica piersiowa	1 115 zł	1 148 zł
Udar niedokrwieny mózgu	23 398 zł	23 404 zł
Przewlekła niewydolność serca	7 531 zł	7 536 zł
Przemijający atak niedokrwieny	6 339 zł	6 339 zł
Choroba tętnic obwodowych	6 047 zł	6 047 zł

8.3.2 Schyłkowa faza choroby nerek

W ramach obliczeń kosztów przeszczepienia nerki oszacowano koszty następujących procedur: kwalifikacji do przeszczepu oraz monitorowanie zakwalifikowanych chorych, wstępnej diagnostyki

potencjalnego dawcy żywego, przeszczepienia nerki, monitorowanie skutków leczenia oraz leków i powikłań po przeszczepie – w tabeli poniżej podsumowano przyjęte koszty oraz źródła ich oszacowania.

Tabela 26. Podsumowanie kosztów procedur związanych z przeszczepieniem nerki.

Procedura	Koszt procedury*	Źródło/komentarz*
Kwalifikacja do przeszczepienia nerki – badania wstępne	2 444,67 zł	NFZ 68/2024/DSOZ, NFZ 64/2024/DSOZ, AE Levemir 2014
Monitorowanie chorych zakwalifikowanych do przeszczepu nerki/trzustki/wątroby	369,84 zł	NFZ 64/2024/DSOZ
Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	372,80 zł	NFZ 68/2024/DSOZ
Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.*	83 883,76 zł	NFZ 68/2024/DSOZ
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	4 263,93 zł	NFZ 64/2024/DSOZ
Leki i powikłania przeszczepu	18 731,25 zł (PPP) 19 153,98 zł (PPP+P)	AE Levemir 2014 (koszy zaktualizowane o CPI)
Suma kosztów procedur związanych z przeszczepieniem nerki	110 066,26 zł (PPP) 110 488,98 zł (PPP+P)	-

* po uwzględnieniu wyceny punktu rozliczeniowego (AOTMiT WT.543.5.2024; zob. Tabela 15).

Koszt kwalifikacji do przeszczepienia nerki zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ 64/2024/DSOZ („Kwalifikacja do przeszczepienia nerki – badania wstępne” w warunkach ambulatoryjnych) oraz Zarządzenia NFZ 68/2024/DSOZ („Kwalifikacja do przeszczepu nerki - badanie wstępne” w ramach hospitalizacji). Tak jak w analizie przeprowadzonej dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem (AE Forxiga 2023) przyjęto zgodnie z AE Levemir 2014, że 90% chorych przechodziło kwalifikację do przeszczepu w warunkach ambulatoryjnych, natomiast u 10% przeprowadzano proces kwalifikacji w trakcie hospitalizacji. W ramach kosztu monitorowania chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia nerki wybrano koszt świadczenia „Monitorowanie chorych zakwalifikowanych do przeszczepu nerki/trzustki/wątroby” z Zarządzenia NFZ 64/2024/DSOZ.

Do oszacowania kosztu wstępnej diagnostyki dawcy żywego wybrano koszt świadczenia „Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby” z Zarządzenia NFZ 68/2024/DSOZ, natomiast udział żywych dawców obliczono w oparciu o dane dotyczące liczby przeszczepień nerki od dawcy żywego oraz przeszczepień tylko nerki z raportu Poltransplant (Biuletyn Poltransplant 2024) – według najbardziej aktualnych danych (na 2023 rok) udział dawców żywych wynosi 7,42%.

Jako koszt przeszczepienia nerki przyjęto koszt świadczenia „Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.” (NFZ 68/2024/DSOZ), natomiast koszty monitorowania chorego po przeszczepie zaczerpnięto z Zarządzenia

NFZ 64/2024/DSOZ („Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki”). Przyjęto, że pacjent po przeszczepieniu nerki odbywa jedną wizytę kontrolną w ciągu miesiąca, w związku z czym naliczono koszt 11. wizyt w ciągu roku. Koszty farmakoterapii oraz powikłań po przeszczepie zaczerpnięto również z *AE Levemir 2014* i skorygowane o CPI w kategorii „Zdrowie” do roku 2023.

W tabeli poniżej podsumowano parametry kosztowe przyjęte dla schyłkowej choroby nerek.

Tabela 27. Podsumowanie kosztów schyłkowej choroby nerek

Parametr kosztowy	Koszt parametru*	Źródło/komentarz*
Przeszczepienie nerki (koszt zdarzenia)	110 066,26 zł (PPP) 110 488,98 zł (PPP+P)	Szczegółowy opis kosztów i źródeł zob. Tabela 26
Dializoterapia otrzewnowa (koszty roczne)	124 193,59 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Hemodializoterapia (koszty roczne)	95 284,13 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Leczenie zachowawcze (koszty roczne)	1 756,08 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP L86 „Badania w zakresie dróg moczowych” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Ostre uszkodzenie nerek- leczenie ambulatoryjne (koszt zdarzenia)	132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Ostre uszkodzenie nerek- hospitalizacja (koszt zdarzenia)	11 508,04 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP L82 „Ostra niewydolność nerek” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Zapalenie otrzewnej (koszt zdarzenia)	3 952,03 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP F46 „Choroby jamy brzusznej”
Zakrzepica dostępu żylnego (koszt zdarzenia)	5 677,30 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP Q52 „Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozaścępczym”
Zakażenia krwi (koszt zdarzenia)	132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)

* po uwzględnieniu wyceny punktu rozliczeniowego (*AOTMiT WT.543.5.2024*; zob. Tabela 15).

Koszty leczenia nerkozaścępczego, tj. dializoterapii otrzewnowej oraz hemodializoterapii oszacowano w oparciu o wartości świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie („Dializoterapia otrzewnowa”, naliczana codziennie oraz „Hemodializa - świadczenie wykonywane w trybie ambulatoryjnym”, naliczana 3 razy w tygodniu; NFZ 68/2023/DSOZ). Ponieważ pacjenci mogą wybrać leczenie zachowawcze zamiast terapii nerkozaścępczej, uwzględniono koszty takiej terapii przyjmując koszty hospitalizacji w ramach JGP L86 „Badania w zakresie dróg moczowych” (*statystyki.nfz.gov.pl*).

Koszty hospitalizacji związanej z leczeniem ostrego uszkodzenia nerek przyjęto z danych dotyczących hospitalizacji w ramach JGP L82 „Ostra niewydolność nerek” (*statystyki.nfz.gov.pl*), zaś w ramach kosztu

leczenia ambulatoryjnego przyjęto wartość świadczenia W12. „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ 57/2023/DSOZ). Koszty wyszczególnionych powikłań: zapalenia otrzewnej oraz zakrzepicy dostępu żylnego zaczerpnięto z danych dot. hospitalizacji w ramach JGP, odpowiednio: F46 „Choroby jamy brzusznej” oraz Q52 „Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym”, a koszt leczenia zakażeń krwi naliczono według świadczenia W12. „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ 57/2023/DSOZ).

8.3.3 Zaburzenia metaboliczne i mineralne

W analizie przyjęto, że wystąpienie zaburzeń metabolicznych i mineralnych uwzględnionych w modelu, tj. kwasica metaboliczna, hiperkaliemia, hiperfosfatemia, nadczynność przytarczyc, hiperurykemia lub dna moczanowa oraz hipokalcemia, nie wymagają leczenia w ramach hospitalizacji. Dla obu perspektyw analizy (PPP, PPP+P) dla każdego ze zdarzeń przyjęto wartość świadczenia W12. „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ 57/2023/DSOZ), tj. 132,75 zł (uwzględniając średnią cenę punktu rozliczeniowego dla wizyt ambulatoryjnych).

8.3.4 Powikłania kostne

Koszt złamań szyjki kości udowej obliczono wykorzystując średnią ważoną kosztów hospitalizacji w ramach grup JGP (*statystyki.nfz.gov.pl*): H62E „Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż.” oraz H62F „Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż.”, zaś dla innych złamań – JGP: H63 „Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej”, H64 „Mniejsze złamania lub zwichnięcia” oraz H67 „Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa”. W obu przypadkach za wagi przyjęto liczbę hospitalizacji raportowanych w ramach każdej z grup JGP (*statystyki.nfz.gov.pl*). Koszty leczenia złamań szyjki kości udowej oszacowano na 14 369,66 zł, natomiast pozostałych złamań na 6 948,58 zł, niezależnie od perspektywy analizy (PPP, PPP+P).

8.3.5 Zakażenia

W ramach oszacowania kosztów leczenia zakażeń, dla infekcji dróg oddechowych oraz przewodu pokarmowego przyjęto wartość świadczenia W12. „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ 57/2023/DSOZ) w wysokości 132,75 zł, a dla zakażeń dróg moczowych, skóry i tkanek miękkich oraz zapalenia mięśni zastosowano przyjęto wartość świadczenia W11. „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” w wysokości 77,88 zł (NFZ 57/2023/DSOZ). Dla zakażeń ośrodkowego układu nerwowego oraz posocznicy (sepsy) przyjęto koszty hospitalizacji w ramach grup JGP (*statystyki.nfz.gov.pl*), odpowiednio:

A57 „Choroby zapalne układu nerwowego” (12 113,53 zł) oraz S56 „Posocznica o ciężkim przebiegu” (19 295,16 zł). Powyższe koszty zastosowano w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy.

8.3.6 Niedokrwistość

Koszty leczenia niedokrwistości przyjęto według wartości świadczenia W11. „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” (NFZ 57/2023/DSOZ), tj. 77,88 zł (uwzględniając średnią cenę punktu rozliczeniowego dla wizyt ambulatoryjnych). Koszt ten zastosowano zarówno w analizie z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

8.3.7 Nowotwory

W globalnym modelu farmakoekonomicznym w kategoriach kosztowych uwzględniono również leczenie nowotworów – raka nerki oraz raka urotelialnego. Adaptując model do warunków polskich w ramach uproszczenia w analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy przyjęto koszty hospitalizacji związanej z leczeniem nowotworów w ramach JGP L08 „Nowotwory nerek i dróg moczowych” (*statystyki.nfz.gov.pl*), tj. 7 682,53 zł. Koszt ten przyjęto zarówno dla raka nerki jak i dla raka urotelialnego.

8.3.8 Hospitalizacja niezależnie od przyczyny

Koszt hospitalizacji pacjenta z przewlekłą chorobą nerek niezależnie od przyczyny oszacowano przyjmując koszty hospitalizacji w ramach grupy JGP L83 „Przewlekła niewydolność nerek” (*statystyki.nfz.gov.pl*), tj. 4 662,71 zł (uwzględniając średnią cenę punktu rozliczeniowego dla hospitalizacji). Koszt ten zastosowano zarówno w analizie z perspektywy płatnika publicznego jak i z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

8.3.9 Amputacje

Koszt amputacji oszacowano przyjmując koszty hospitalizacji w ramach grup JGP (*statystyki.nfz.gov.pl*). Dla amputacji nogi wybrano koszt JGP H72 „Amputacje rozległe i duże”, natomiast dla amputacji palucha oraz amputacji stopy obliczono średnią ważoną kosztów JGP H74E „Mniejsze amputacje > 65 r.ż.” oraz H74F „Mniejsze amputacje < 66 r.ż.” (za wagi przyjęto liczbę hospitalizacji raportowanych w ramach tych grup).

Tabela 28. Podsumowanie kosztów amputacji

Parametr kosztowy	Koszt parametru	Źródło/komentarz
Amputacja nogi	17 212,45 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP H72 „Amputacje rozległe i duże” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Amputacja palucha	3 766,47 zł	Średnia kosztów hospitalizacji w ramach JGP: H74E „Mniejsze amputacje > 65 r.ż.”, H74F „Mniejsze amputacje < 66 r.ż.” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Amputacja stopy	3 766,47 zł	Średnia kosztów hospitalizacji w ramach JGP: H74E „Mniejsze amputacje > 65 r.ż.”, H74F „Mniejsze amputacje < 66 r.ż.” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)

9 Zestawienie parametrów modelu

9.1 Analiza podstawowa

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej. Szczegółowe omówienie założeń oraz źródeł oszacowań poszczególnych parametrów przedstawiono w metodyce (Rozdział 4).

Tabela 29. Zestawienie parametrów modelu w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek	██████████	██████████
Odsetek chorych w wieku 65+	██████	██████████
Wzrost	██████	██████████
Odsetek mężczyzn	██████	██████████
Palenie papierosów	██████	██████████
Wartość współczynnika eGFR	██████████	██████████
Wartość uACR	██████████	██████████
Poziom hemoglobiny glikowanej (Hb1Ac)	██████	██████████
BMI	██████████	██████████
Cholesterol całkowity (TC)	183 mg/dl	<i>Lash 2009</i>
HDL	48,1 mg/dl	<i>Lash 2009</i>
Ciśnienie rozkurczowe krwi	██████████	██████████
Rasa		
Rasa kaukaska	██████	██████████
Rasa czarna	██████	██████████
Azjaci i Hindusi	██████	██████████

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Mieszkańcy Hiszpańskich Antyli	■	■
Odsetek chorych na PChN wg eGFR		
G1	■	■
G2	■	■
G3a	■	■
G3b	■	■
G4	■	■
G5	■	■
Odsetek chorych na PChN wg uACR		
A1	■	■
A2	■	■
A3	■	■
Choroby współistniejące		
Cukrzyca	■	■
Choroby układu sercowo-naczyniowego	■	■
Nadciśnienie tętnicze	■	■
Zastoinowa niewydolność serca	■	■
Cukrzyca ciężkowa	0,4%	Hippisley-Cox 2018
Schizofrenia lub choroba afektywna dwu-biegunowa	0,8%	Hippisley-Cox 2018
Zespół policystycznych jajników	2,0%	Hippisley-Cox 2018
Trudności w uczeniu się	1,0%	Hippisley-Cox 2018
Cukrzyca w wywiadzie rodzinnym	14,9%	Hippisley-Cox 2018
Początkowy rozkład terapii		
Terapia przeciw nadciśnieniu tętniczemu	86,1%	Grams 2021
Statyny	6,4%	Hippisley-Cox 2018
Atypowe leki przeciwpsychotyczne	0,7%	Hippisley-Cox 2018
Kortykosteroidy	2,9%	Hippisley-Cox 2018
Pozostałe		
Normalna tolerancja glukozy (NGT)	■	■
Stan przedcukrzycowy	■	■
Ryzyko wystąpienia niewydolności serca (HF)		
Ryzyko wystąpienia HF u chorych z PChN ze współwystępującą T2DM		
A1- G1/2	1,2%	5-letni skumulowany wskaźnik zachorowalności na HF według klasyfikacji KDIGO u
A1- G3a	1,5%	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
A1- G3b	1,5%	pacjentów z badania kohortowego CRIC czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych (<i>Grams 2021</i>)
A1- G4/5	5,5%	
A2- G1/2	2,1%	
A2- G3a	2,8%	
A2- G3b	2,8%	
A2- G4/5	4,2%	
A3- G1/2	3,7%	
A3- G3a	3,0%	
A3- G3b	4,2%	
A3- G4/5	5,5%	
Ryzyko wystąpienia HF u chorych z PChN bez współwystępującej T2DM		
A1- G1/2	0,2%	5-letni skumulowany wskaźnik zachorowalności na HF według klasyfikacji KDIGO u pacjentów z badania kohortowego CRIC czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych (<i>Grams 2021</i>)
A1- G3a	0,4%	
A1- G3b	0,6%	
A1- G4/5	2,3%	
A2- G1/2	1,2%	
A2- G3a	0,6%	
A2- G3b	2,8%	
A2- G4/5	1,9%	
A3- G1/2	3,0%	
A3- G3a	2,3%	
A3- G3b	1,9%	
A3- G4/5	3,3%	
Ryzyko wystąpienia choroby tętnic obwodowych (PAD)		
Wskaźnik wystąpienia w populacji ogólnej	0,0017	W oparciu o <i>Cea-Soriano 2018</i>
Ryzyko wystąpienia PAD u chorych z uACR < 10		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1	Skorygowane wskaźniki ryzyka wyprowadzone z analizy w populacji ogólnej oraz kohort wysokiego ryzyka (<i>Matsushita 2017</i>)
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,01	
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,16	
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,57	
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,15	
eGFR > 30 ml/min/1,73 m ²	2,53	
Ryzyko wystąpienia PAD u chorych z uACR 10-29		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,38	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,45	
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,48	Skorygowane wskaźniki ryzyka wyprowadzone z analizy w populacji ogólnej oraz kohort wysokiego ryzyka (<i>Matsushita 2017</i>)
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	2,05	
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,46	
eGFR > 30 ml/min/1,73 m ²	3,83	
Ryzyko wystąpienia PAD u chorych z uACR 30-299		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	2,06	
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	2,42	Skorygowane wskaźniki ryzyka wyprowadzone z analizy w populacji ogólnej oraz kohort wysokiego ryzyka (<i>Matsushita 2017</i>)
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	2,41	
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	2,82	
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	3,02	
eGFR > 30 ml/min/1,73 m ²	4,82	
Ryzyko wystąpienia PAD u chorych z uACR > 300		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	4,35	
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	3,42	Skorygowane wskaźniki ryzyka wyprowadzone z analizy w populacji ogólnej oraz kohort wysokiego ryzyka (<i>Matsushita 2017</i>)
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	4,01	
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	4,49	
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	6,09	
eGFR > 30 ml/min/1,73 m ²	7,21	
Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego		
Ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego – podział względem eGFR		
ogółem	88,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	75,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	85,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	92,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 15-30 ml/min/1,73 m ²	95,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	96,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
Ryzyko wystąpienia niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego – podział względem eGFR		
ogółem	44,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	34,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	44,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 15-30 ml/min/1,73 m ²	44,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	48,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	52,0%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Dane w podgrupach względem eGFR dla chorych z nadciśnieniem tętniczym niekontrolowanym lub opornym na leczenie		
ogółem	72,7%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	67,6%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	61,4%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 15-30 ml/min/1,73 m ²	70,5%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	81,3%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	94,2%	<i>Vidal-Petiot 2018</i>
Ryzyko zaburzeń metabolicznych		
nadczynność przytarczyc – podział względem eGFR		
eGFR 89-60 ml/min/1,73 m ²	20,3%	<i>Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)</i>
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	26,0%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	35,8%	
GFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	61,8%	
GFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	79,7%	
GFR < 20 ml/min/1,73 m ²	85,4%	
niedokrwistość – podział względem eGFR		
eGFR 89-60 ml/min/1,73 m ²	8,1%	<i>Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu); dla przedziału eGFR < 20 ml/min/1,73 m² dane z Vestergaard 2020</i>
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	7,3%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	13,0%	
GFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	17,1%	
GFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	24,4%	
GFR < 20 ml/min/1,73 m ²	88,3%	
kwasica metaboliczna – podział względem eGFR		
eGFR 89-60 ml/min/1,73 m ²	4,1%	<i>Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)</i>
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	4,1%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	5,7%	
GFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	10,6%	
GFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	22,0%	
GFR < 20 ml/min/1,73 m ²	39,0%	
hiperkaliemia – podział względem eGFR		
eGFR 89-60 ml/min/1,73 m ²	0,8%	<i>Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)</i>
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	5,7%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	4,1%	
GFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	14,6%	
GFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	26,0%	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
GFR < 20 ml/min/1,73 m ²	40,7%	
hiperfosfatemia – podział względem eGFR		
eGFR 89-60 ml/min/1,73 m ²	3,3%	
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	0,8%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	2,4%	
GFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	4,1%	Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)
GFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	4,1%	
GFR < 20 ml/min/1,73 m ²	33,3%	
hipokalcemia – podział względem eGFR		
eGFR ≥ 80 ml/min/1,73 m ²	1,9%	Levin 2007
eGFR 79-70 ml/min/1,73 m ²	0,0%	Levin 2007
eGFR 69-60 ml/min/1,73 m ²	1,5%	Levin 2007
eGFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	1,1%	Levin 2007
eGFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	1,9%	Levin 2007
eGFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	3,4%	Levin 2007
eGFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	7,6%	Levin 2007
eGFR < 20 ml/min/1,73 m ²	16,7%	Levin 2007
Ryzyko powikłań kostrych (wszystkie złamania; częstość występowania 1. złamania / 1000 pacjento-lat)		
PChN 2	0,001	Runesson 2020
PChN 3a	45,4	Runesson 2020
PChN 3b	54,4	Runesson 2020
PChN 4	64,3	Runesson 2020
PChN 5	59,2	Runesson 2020
Ryzyko zakażeń (wszystkie zakażenia; częstość wystąpienia zdarzenia / 1000 pacjento-lat)		
eGFR ≥ 105 ml/min/1,73 m ²	79	Xu 2017
eGFR 90-104 ml/min/1,73 m ²	74	Xu 2017
eGFR- 60-89 ml/min/1,73 m ²	103	Xu 2017
eGFR- 30-59 ml/min/1,73 m ²	227	Xu 2017
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	419	Xu 2017
Zapalenie otrzewnej w wyniku dializoterapii otrzewnowej	0,38	Perl 2020
Odsetek zakażeń krwi w wyniku hemodializoterapii	13,70	Dalgaard 2015
Ryzyko zakażenia po przeszczepieniu nerki	1,00	Dalgaard 2015

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Ryzyko nowotworów (częstość wystąpienia zdarzenia / 1000 pacjento-lat)		
Rak nerki		
eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m ²	0,25	Lowrance 2014
eGFR 60-89 ml/min/1,73 m ²	0,22	Lowrance 2014
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	0,35	Lowrance 2014
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	0,59	Lowrance 2014
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	1,08	Lowrance 2014
Rak urotelialny		
eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m ²	0,19	Lowrance 2014
eGFR 60-89 ml/min/1,73 m ²	0,17	Lowrance 2014
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	0,20	Lowrance 2014
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	0,32	Lowrance 2014
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	0,58	Lowrance 2014
Ryzyko ciężkich powikłań u chorych z ESKD		
Pacjenci przyjmujący leczenie zachowawcze		
Poniżej 75 lat	5,0%	Conway 2009
Powyżej 75 lat	16,7%	Conway 2009
Pacjenci poniżej 80 lat, przyjmujący leczenie nerkozastępcze		
dializoterapia otrzewnowa		
Odsetek rozpoczynających dializoterapię otrzewnową	19,2%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek kontynuujących dializoterapię otrzewnową	58,0%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek chorych, którzy przeszli z dializoterapii otrzewnowej na hemodializoterapię	18,7%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek stosujących dializoterapię otrzewnową, których poddano przeszczepieniu nerki	14,7%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek zgonów u chorych stosujących dializoterapię otrzewnową	8,6%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
hemodializoterapia		
Odsetek rozpoczynających hemodializoterapię	72,9%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek kontynuujących hemodializoterapię	74,2%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek stosujących hemodializoterapię, których poddano przeszczepieniu nerki	5,6%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Odsetek chorych, którzy przeszli z hemodializoterapii na dializoterapię otrzewnową	3,1%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek zgonów u chorych stosujących dializoterapię otrzewnową	17,1%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek stosujących hemodializoterapię, u których raportowano zakrzepicę dostępu żylnego	34,2%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
przeszczep nerki		
Odsetek chorych poddanych przeszczepieniu nerki	7,9%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek przeszczepień nerki zakończonych niepowodzeniem	2,9%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek chorych, u których po przeszczepieniu nerki zakończonym niepowodzeniem rozpoczęto dializoterapię otrzewnową	0,0%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek chorych, u których po przeszczepieniu nerki zakończonym niepowodzeniem rozpoczęto hemodializoterapię	44,8%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek zgonów po przeszczepieniu nerki zakończonym niepowodzeniem	55,2%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek chorych, którzy po niepowodzeniu przeszczepienia nerki są poddawani kolejnemu przeszczepieniu	0,0%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Pacjenci powyżej 80 lat, przyjmujący leczenie nerkozastępcze		
dializoterapia otrzewnowa		
Odsetek rozpoczynających dializoterapię otrzewnową	20,8%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek chorych, którzy przeszli z dializoterapii otrzewnowej na hemodializoterapię	68,5%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek stosujących dializoterapię otrzewnową, których poddano przeszczepieniu nerki	0,0%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek zgonów u chorych stosujących dializoterapię otrzewnową	31,5%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
hemodializoterapia		
Odsetek rozpoczynających hemodializoterapię	79,2%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek stosujących hemodializoterapię, których poddano przeszczepieniu nerki	0,0%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek chorych, którzy przeszli z hemodializoterapii na dializoterapię otrzewnową	15,3%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Odsetek zgonów u chorych stosujących dializoterapię otrzewnową	84,7%	obliczenia w oparciu o raport <i>UKRR 2020</i>
przeszczep nerki		
Odsetek chorych poddanych przeszczepieniu nerki	0,0%	obliczenia w oparciu o raport <i>UKRR 2020</i>
Odsetek chorych stosujących dializoterapię otrzewnową zamiast przeszczepu nerki	1,6%	obliczenia w oparciu o raport <i>UKRR 2020</i>
Odsetek chorych stosujących dializoterapię otrzewnową zamiast przeszczepu nerki – powyżej 80 lat	20,8%	obliczenia w oparciu o raport <i>UKRR 2020</i>
Odsetek chorych stosujących hemodializoterapię zamiast przeszczepu nerki	6,3%	obliczenia w oparciu o raport <i>UKRR 2020</i>
Odsetek chorych stosujących hemodializoterapię zamiast przeszczepu nerki – powyżej 80 lat	79,2%	obliczenia w oparciu o raport <i>UKRR 2020</i>
Ryzyko ostrego uszkodzenia nerek (AKI)		
Roczna częstość AKI	1,5%	<i>Sawhney 2018</i>
współczynnik ryzyka AKI względem eGFR i uACR u chorych z PChN bez współistniejącej T2DM		
uACR 0-29 mg/g		
eGFR ≥ 75 ml/min/1,73 m ²	0,85	<i>James 2015</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	0,71	<i>James 2015</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,00	<i>James 2015</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	1,74	<i>James 2015</i>
eGFR 15-29, > 15 ml/min/1,73 m ²	4,90	<i>James 2015</i>
uACR 30-299 mg/g		
eGFR ≥ 75 ml/min/1,73 m ²	0,42	<i>James 2015</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	0,62	<i>James 2015</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,71	<i>James 2015</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,06	<i>James 2015</i>
eGFR 15-29, > 15 ml/min/1,73 m ²	6,30	<i>James 2015</i>
uACR 300-999 mg/g		
eGFR ≥ 75 ml/min/1,73 m ²	1,04	<i>James 2015</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,47	<i>James 2015</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	2,49	<i>James 2015</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,69	<i>James 2015</i>
eGFR 15-29, > 15 ml/min/1,73 m ²	7,70	<i>James 2015</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
współczynnik ryzyka AKI względem eGFR i uACR u chorych z PChN ze współistniejącą T2DM		
uACR 0-29 mg/g		
eGFR \geq 75 ml/min/1,73 m ²	0,76	James 2015
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	0,89	James 2015
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,00	James 2015
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	1,48	James 2015
eGFR 15-29, > 15 ml/min/1,73 m ²	3,24	James 2015
uACR 30-299 mg/g		
eGFR \geq 75 ml/min/1,73 m ²	0,42	James 2015
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	2,02	James 2015
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,60	James 2015
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,27	James 2015
eGFR 15-29, > 15 ml/min/1,73 m ²	3,89	James 2015
uACR 300-999 mg/g		
eGFR \geq 75 ml/min/1,73 m ²	0,62	James 2015
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,22	James 2015
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	2,26	James 2015
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	5,87	James 2015
eGFR 15-29, > 15 ml/min/1,73 m ²	1,84	James 2015
odsetek hospitalizowanych chorych z AKI		
eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m ²	79,9%	Hatakeyama 2017
eGFR 60–89 ml/min/1,73 m ²	82,3%	Hatakeyama 2017
eGFR 45–59 ml/min/1,73 m ²	83,9%	Hatakeyama 2017
eGFR 30–44 ml/min/1,73 m ²	89,9%	Hatakeyama 2017
eGFR 15–29 ml/min/1,73 m ²	96,7%	Hatakeyama 2017
eGFR >15 ml/min/1,73 m ²	93,5%	Hatakeyama 2017
Ryzyko hospitalizacji z dowolnej przyczyny / 100 osobolat		
uACR < 30 mg/g		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	43,08	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	31,03	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	24,87	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m ²	20,26	w oparciu o Schrauben 2020
uACR 30-299 mg/g		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	38,72	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	43,33	w oparciu o Schrauben 2020

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	29,49	w oparciu o <i>Schrauben 2020</i>
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	31,54	w oparciu o <i>Schrauben 2020</i>
uACR ≥ 300 mg/g		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	45,00	w oparciu o <i>Schrauben 2020</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	41,67	w oparciu o <i>Schrauben 2020</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	39,36	w oparciu o <i>Schrauben 2020</i>
eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ²	38,59	w oparciu o <i>Schrauben 2020</i>
Ryzyko hospitalizacji w wyniku zakażeń (dostosowane względne ryzyko hospitalizacji w wyniku zakażeń stratyfikowane według rodzajów zakażeń)		
uACR < 30 mg/g		
PChN G1	1,00	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G2	1,05	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G3a	1,46	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G3b	1,37	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G4	3,54	<i>Ishigami 2017</i>
uACR 30-299 mg/g		
PChN G1	1,38	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G2	1,55	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G3a	2,17	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G3b	2,92	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G4	3,54	<i>Ishigami 2017</i>
uACR ≥ 300 mg/g		
PChN G1	1,69	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G2	2,48	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G3a	2,24	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G3b	5,37	<i>Ishigami 2017</i>
PChN G4	3,54	<i>Ishigami 2017</i>
Ryzyko zgonu (współczynnik ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny według wcześniejszego statusu hospitalizacji z dowolnej przyczyny)		
Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny	■	■
częstość zgonu u chorych hospitalizowanych z dowolnej przyczyny / 100 pacjento-lat	■	■
częstość zgonu u chorych niepoddanych hospitalizacji z dowolnej przyczyny / 100 pacjento-lat	■	■

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR < 10 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,00	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,00	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,02	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,28	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	1,97	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	5,39	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	5,39	<i>Matsushita 2010</i>
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR 10-29 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,48	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,40	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,49	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,95	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,65	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	3,66	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	3,66	<i>Matsushita 2010</i>
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR 30-299 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,61	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,78	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,95	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	2,51	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	3,66	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	4,85	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	4,85	<i>Matsushita 2010</i>
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR > 300 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,61	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,78	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,95	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	2,51	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	3,66	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	4,85	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	4,85	<i>Matsushita 2010</i>
Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych		
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR < 10 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,00	<i>Matsushita 2010</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,03	Matsushita 2010
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,09	Matsushita 2010
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,52	Matsushita 2010
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,40	Matsushita 2010
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	13,51	Matsushita 2010
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	13,51	Matsushita 2010
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR 10-29 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,63	Matsushita 2010
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,48	Matsushita 2010
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,58	Matsushita 2010
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	2,38	Matsushita 2010
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	3,07	Matsushita 2010
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	7,99	Matsushita 2010
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	7,99	Matsushita 2010
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR 30-299 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	1,82	Matsushita 2010
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,73	Matsushita 2010
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	2,18	Matsushita 2010
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	3,13	Matsushita 2010
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	4,12	Matsushita 2010
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	5,60	Matsushita 2010
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	5,60	Matsushita 2010
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR > 300 mg/g		
eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m ²	4,77	Matsushita 2010
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	4,01	Matsushita 2010
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	4,23	Matsushita 2010
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	4,97	Matsushita 2010
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	6,10	Matsushita 2010
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	9,49	Matsushita 2010
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	9,49	Matsushita 2010
Koszty jednostkowe empagliflozyny		
Z uwzględnieniem RSS	Jardiance 10 mg, 28 tabl.	Zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Jardiance 10 mg, 30 tabl.		
Jardiance 10 mg, 14 tabl.		
Jardiance 10 mg, 60 tabl.		
Jardiance 10 mg, 28 tabl.		
Jardiance 10 mg, 30 tabl.		
Bez uwzględnienia RSS		
Jardiance 10 mg, 14 tabl.		
Jardiance 10 mg, 60 tabl.		
Roczne koszty terapii		
EMPA z uwzględnieniem RSS		w oparciu o MZ 17/06/2024 oraz dane od Wnioskodawcy, z uwzględnieniem udziałów poszczególnych prezentacji leku Jardiance
EMPA bez uwzględnienia RSS		
Optymalne leczenie farmakologiczne (SoC)	PPP: 926,43 zł PPP+P: 1 054,88 zł	w oparciu o NFZ 07/06/2024, MZ 17/06/2024

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Koszty stanów zdrowotnych (koszty roczne)		
G+90_A-30	1 272,83 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+90_A-300	1 605,75 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+90_A+300	1 991,44 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+60_A-30	1 272,83 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+60_A-300	1 605,75 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+60_A+300	1 991,44 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+45_A-30	1 325,46 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+45_A-300	1 604,54 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+45_A+300	2 053,67 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+30_A-30	1 603,79 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+30_A-300	1 866,20 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+30_A+300	2 166,77 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+15_A-30	1 899,60 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+15_A-300	2 046,85 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G+15_A+300	2 662,99 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G-15_A-30	2 368,49 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G-15_A-300	2 220,69 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
G-15_A+300	3 790,24 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Rozdział 8.2)
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych (koszt leczenia ostrego zdarzenia)		
Zawał mięśnia sercowego	PPP: 15 977 zł PPP+P: 16 116 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Niestabilna dławica piersiowa	PPP: 1 115 zł PPP+P: 1 148 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Udar niedokrwienny mózgu	PPP: 23 398 zł PPP+P: 23 404 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Przewlekła niewydolność serca	PPP: 7 531 zł PPP+P: 7 536 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Przemijający atak niedokrwienny	PPP: 6 339 zł PPP+P: 6 339 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Choroba tętnic obwodowych	PPP: 6 047,44 PPP+P: 6 047,44	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszty schyłkowej fazy choroby nerek		
Leczenie zachowawcze (koszty roczne)	PPP: 1 756,08 zł PPP+P: 1 756,08 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP L86 „Badania w zakresie dróg moczowych” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Dializoterapia otrzewnowa (koszty roczne)	PPP: 124 193,59 zł PPP+P: 124 193,59 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Hemodializoterapia (koszty roczne)	PPP: 95 284,13 zł PPP+P: 95 284,13 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Przeszczepienie nerki (koszt zdarzenia)	PPP: 110 066,26 zł PPP+P: 110 488,98 zł	param. w formie tabelarycznej (zob. Tabela 26, Rozdział 8.3.2)
Ostre uszkodzenie nerek- leczenie ambulatoryjne (koszt zdarzenia)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Ostre uszkodzenie nerek- hospitalizacja (koszt zdarzenia)	PPP: 11 508,04 zł PPP+P: 11 508,04 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP L82 „Ostra niewydolność nerek” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Zapalenie otrzewnej (koszt zdarzenia)	PPP: 3 952,03 zł PPP+P: 3 952,03 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP F46 „Choroby jamy brzusznej” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Zakrzepica dostępu żylnego (koszt zdarzenia)	PPP: 5 677,30 zł PPP+P: 5 677,30 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP Q52 „Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym”
Zakażenia krwi (koszt zdarzenia)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Koszty zaburzeń metabolicznych i mineralnych		
Kwasica metaboliczna (koszty roczne)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Hiperkaliemia (koszt zdarzenia)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Hiperfosfatemia (koszty roczne)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Nadczynność przytarczyc (koszty roczne)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Hiperurykemia/dna moczaniowa (koszty roczne)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Hipokalcemia (koszty roczne)	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Koszty powikłań kostnych (koszt zdarzenia)		
Złamania szyjki kości udowej	PPP: 14 369,66 zł PPP+P: 14 369,66 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl) ”
Inne złamania	PPP: 6 948,58 zł PPP+P: 6 948,58 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty zakażeń (koszt zdarzenia)		
Zakażenia dróg oddechowych	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Zakażenie dróg moczowych	PPP: 77,88 zł PPP+P: 77,88 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Zakażenia skóry i tkanek miękkich	PPP: 77,88 zł PPP+P: 77,88 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Zakażenie przewodu pokarmowego	PPP: 132,75 zł PPP+P: 132,75 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Zapalenie mięśni	PPP: 77,88 zł PPP+P: 77,88 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Zakażenia OUN	PPP: 12 113,53 zł PPP+P: 12 113,53 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Sepsa (posocznica)	PPP: 19 295,16 zł PPP+P: 19 295,16 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty niedokrwistości (koszty roczne)		
Niedokrwistość	PPP: 77,88 zł PPP+P: 77,88 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 57/2023/DSOZ)
Koszty nowotworów (koszty roczne)		
Rak nerki	PPP: 7 682,53 zł PPP+P: 7 682,53 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Rak urotelialny	PPP: 7 682,53 zł PPP+P: 7 682,53 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty hospitalizacji niezależnie od przyczyny (koszt zdarzenia)		
Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	PPP: 4 662,71 zł PPP+P: 4 662,71 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (statystyki.nfz.gov.pl)
Koszty amputacji		
Amputacja nogi	17 212,45 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP H72 „Amputacje rozległe i duże” (statystyki.nfz.gov.pl)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Amputacja palucha	3 766,47 zł	Średnia kosztów hospitalizacji w ramach JGP: H74E „Mniejsze amputacje > 65 r.ż.”, H74F „Mniejsze amputacje < 66 r.ż.” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Amputacja stopy	3 766,47 zł	Średnia kosztów hospitalizacji w ramach JGP: H74E „Mniejsze amputacje > 65 r.ż.”, H74F „Mniejsze amputacje < 66 r.ż.” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)

Użyteczności stanów zdrowotnych według eGFR i uACR		
G+90_A-30	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+90_A-300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+90_A+300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+60_A-30	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+60_A-300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+60_A+300	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+45_A-30	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+45_A-300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+45_A+300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+30_A-30	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+30_A-300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+30_A+300	0,80	<i>Jesky 2016</i>
G+15_A-30	0,74	<i>Jesky 2016</i>
G+15_A-300	0,74	<i>Jesky 2016</i>
G+15_A+300	0,74	<i>Jesky 2016</i>
G-15_A-30	0,73	<i>Jesky 2016</i>
G-15_A-300	0,73	<i>Jesky 2016</i>
G-15_A+300	0,73	<i>Jesky 2016</i>

Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych		
Zawał mięśnia sercowego	-0,06	<i>Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)</i>
Niestabilna dławica piersiowa	-0,09	<i>Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)</i>
Udar niedokrwienny mózgu	-0,16	<i>Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)</i>
Przewlekła niewydolność serca (hospitalizacja)	-0,11	<i>Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)</i>
Przemijający atak niedokrwienny	-0,07	<i>Sullivan 2016</i>
Choroba tętnic obwodowych	-0,06	<i>Bagust 2005 (PS Beaudet 2014)</i>

Użyteczności w schyłkowej niewydolności nerek		
Dializoterapia otrzewnowa	0,58	<i>Liem 2008</i>
Hemodializoterapia	0,56	<i>Liem 2008</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
eGFR: G3aA3	■	■
eGFR: G3bA1	■	■
eGFR: G3bA2	■	■
eGFR: G3bA3	■	■
eGFR: G4A1	■	■
eGFR: G4A2	■	■
eGFR: G4A3	■	■
uACR: G2A2	■	■
uACR: G2A3	■	■
uACR: G3aA1	■	■
uACR: G3aA2	■	■
uACR: G3aA3	■	■
uACR: G3bA1	■	■
uACR: G3bA2	■	■
uACR: G3bA3	■	■
uACR: G4A1	■	■
uACR: G4A2	■	■
uACR: G4A3	■	■
Zdarzenia niepożądane — Średni wskaźnik / 100 pacjento-lat		
Amputacja nogi	■	■
Amputacja palucha	■	■
Amputacja stopy	■	■

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Wpływ leczenia na częstość zdarzeń (EMPA+SoC vs SoC) / 100 pacjento-lat		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	■	■
Ostre uszkodzenie nerek	■	■
Dyskontowanie		
Roczna stopa dyskontowania kosztów	5,0%	zgodnie z AOTMiT 2016
Roczna stopa dyskontowania wyników	3,5%	zgodnie z AOTMiT 2016
Horyzont czasowy		
Horyzont czasowy	dożywotni	zgodnie z AOTMiT 2016
Mikrosymulacja		
Liczba prób symulacji (pacjentów)	1 000	dane dostarczone przez Wnioskodawcę wraz modelem globalnym

9.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Do analizy wrażliwości włączono parametry i założenia, które *a priori* wyszczególniono jako najbardziej krytyczne dla przeprowadzonego procesu modelowania, albo ze względu na ich szczególne znaczenie w procesie modelowania lub też z powodu spodziewanego znacznego wpływu na wyniki analizy. Analizę wrażliwości podzielono na **analizę kierunkową** (w której testowane są alternatywne wartości parametrów) oraz **analizę scenariuszową** (w której testowane są alternatywne założenia modelu).

W analizie kierunkowej uwzględniono wpływ założenia minimalnej i maksymalnej wartości wybranych 61 parametrów modelu, przy czym ze względu na przejrzystość analizy wyniki przedstawiono dla 20 parametrów o największym wpływie na wyniki inkrementalne, wyrażone wartością inkrementalnego zysku netto:

$$NMB = \Delta E \cdot WTP - \Delta C,$$

gdzie: ΔE - różnica w efektach zdrowotnych (QALY) porównywanych technologii medycznych, ΔC - różnica w kosztach porównywanych technologii medycznych, WTP – próg opłacalności).

Wyniki dla pozostałych parametrów są dostępne w wersji elektronicznej modelu załączonej do wniosku. Ze względu na znaczną czasochłonność obliczeń, wynikającą z dużej liczby testowanych parametrów, analizę kierunkową przeprowadzono z użyciem mniejszej niż w analizie podstawowej liczby mikrosymulacji (n=250). Analizę scenariuszową wykonano dla pełnej liczby mikrosymulacji (n=1 000).

9.2.1 Kierunkowa analiza wrażliwości

Poniższa tabela przedstawia zakres wartości parametrów testowanych w analizie kierunkowej, znajdujących się wśród 20 parametrów o największym wpływie na wyniki (NMB).

Tabela 30. Kierunkowa analiza wrażliwości – parametry o największym wpływie na wyniki.

Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
Użyteczność w stanie G-15_A-30	■	■	95% przedział ufności
Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	■	■	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G-15_A-300	■	■	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+15_A-30	■	■	95% przedział ufności
Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	■	■	95% przedział ufności
Koszt przeszczepienia nerek	76 227 zł	114 341 zł	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+45_A+300	■	■	+/- 25% względem wartości podstawowej
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	■	■	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+30_A+300	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA3	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA2	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A3	■	■	95% przedział ufności
Koszt hemodializy	99 355 zł	149 032 zł	+/- 25% względem wartości podstawowej

9.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Kolejna tabela przedstawia założenia i scenariusze testowane w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Tabela 31. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.

Numer	Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło założenia
S1a	Horyzont czasowy – 10 lat	Dożywotni (około 50 lat)	10 lat	Założenie własne
S1b	Horyzont czasowy – 30 lat		30 lat	
S2	Dyskontowanie: 5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 5,0%	AOTMiT 2016
S3	Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
S4a	Subpopulacja: pacjenci z cukrzycą typu 2	Populacja ITT badania EMPA-KIDNEY	Podgrupa pacjentów z cukrzycą typu 2	Analiza w podgrupach wyników badania EMPA-KIDNEY
S4b	Subpopulacja: pacjenci bez cukrzycy typu 2		Podgrupa pacjentów bez cukrzycy typu 2	
S5	Ryzyko zgonu	Ryzyko zgonu z powodu CVD / nerek / bez konkretnej przyczyny	Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny	Alternatywna opcja naliczania śmiertelności w modelu
S6	Ryzyko terapii nerkozastępczej	Na podst. <i>Tangri 2016</i>	Na podst. <i>Major 2019</i>	Alternatywna opcja modelowania KRT w modelu
S7	Kontynuacja leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Zakończenie leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Kontynuacja leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Założenie własne
S8	Zestaw użyteczności z badania EMPA-KIDNEY	Zestaw użyteczności z literatury	Zestaw użyteczności z badania EMPA-KIDNEY	Alternatywne, niepublikowane źródło danych w populacji zgodnej z wnioskowaną
S9				Założenie własne, symulacja warunków finansowych zgodnych z <i>Ustawą 2023</i>
S10				Założenie własne

Numer	Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło założenia
S11	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
			[REDACTED]	
			[REDACTED]	
			[REDACTED]	
S12	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Założenie własne
			[REDACTED]	
			[REDACTED]	
			[REDACTED]	

Wyniki analizy przedstawiono Rozdziale 11.4, str. 111.

9.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W odróżnieniu od prostej analizy wrażliwości, badającej wpływ zmiany pojedynczej zmiennej na wartość inkrementalnego współczynnika kosztów-efektywności (użyteczności), probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *PSA, Probabilistic Sensitivity Analysis*) umożliwia jednocześnie uwzględnienie niepewności oszacowań wszystkich parametrów modelu w całym zakresie ich wartości. W ramach analizy probabilistycznej wykonuje się następujące kroki:

- przypisanie *a priori* rozkładów prawdopodobieństw dla niepewnych parametrów modelu, przy czym wybrane rozkłady powinny odpowiadać charakterystyce zmiennej (zmiennie ciągłe lub dyskretne, zakres możliwych wartości zmiennej, skośność rozkładu);
- losowe wybranie wartości parametrów modelu w oparciu o założone rozkłady prawdopodobieństwa;
- uruchomienie modelu dla zestawu wylosowanych parametrów;

- symulacja Monte Carlo: wielokrotne (np. 1 000 prób) powtórzenie procesu, tj. uruchomienie modelu każdorazowo dla nowo wylosowanego zestawu wartości parametrów;
- obliczenie podstawowych statystyk liczbowych (np. średnia, mediana, odchylenie standardowe, współczynniki korelacji) dla uzyskanego w symulacji dwuwymiarowego rozkładu par kosztów i efektów (oddzielnie dla każdej ze strategii oraz inkrementalnych);
- ocena niepewności wyników inkrementalnych analizy CEA (lub CUA) przy użyciu jednej lub kilku spośród następujących metod:
 - wykresu rozrzutu wyników (*scatterplot*), obrazującego graficznie rozkład par inkrementalnych kosztów i efektów uzyskanych w symulacji Monte Carlo;
 - kalkulacji przedziału ufności wokół inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (kosztów-użyteczności);
 - wyznaczenia krzywej akceptowalności kosztów-efektywności (ang. *Cost Effectiveness Acceptability Curve, CEAC*), obrazującej prawdopodobieństwo, że oceniana interwencja jest efektywna kosztowo względem komparatora przy zadanej wartości gotowości płatnika do zapłaty za dodatkową jednostkę efektu (*WTP*, ang. *willingness to pay*).

Wybór rozkładów prawdopodobieństwa powinien uwzględniać łączną wiedzę w odniesieniu do danego parametru. Przykładowo, jeśli oszacowanie parametru pochodzi z dużej próby badanych, rzeczywisty, nieznan rozkład prawdopodobieństwa może być przybliżony rozkładem normalnym w oparciu o centralne twierdzenie graniczne. W przypadkach, gdy parametr z założenia przyjmuje wartości nieujemne oraz charakteryzuje się dodatnią skośnością (np. koszty), racjonalny wybór stanowi np. rozkład gamma. Z kolei klasyczny rozkład beta jest określony na przedziale jednostkowym [0; 1] i z tego względu znajduje częste zastosowanie w modelowaniu użyteczności, prawdopodobieństw i parametrów wyrażonych odsetkiem (*Briggs 2002*).

Wykorzystany model ekonomiczny empagliflozyny opierał się na mikrosymulacji, tj. serii powtórzeń modelu dla odpowiednio dużej liczby losowo wygenerowanych, indywidualnych profili (pacjentów). W związku z powyższym probabilistyczna analiza wrażliwości wymagała przeprowadzenia dwuwymiarowej symulacji Monte Carlo, w której pierwszy poziom stanowiła zmienność wyników indywidualnych pacjentów (niepewność pierwszego rzędu), a drugi – niepewność oszacowań parametrów modelu (niepewność drugiego rzędu). Oznacza to, że całkowita liczba powtórzeń modelu jest równa iloczynowi prób mikrosymulacji w pojedynczej analizie oraz powtórzeń analizy PSA.

Probabilistyczną analizę wrażliwości przeprowadzono z użyciem 250 powtórzeń PSA dla 250 pacjentów (profilów). Innymi słowy, wykonano 250 powtórzeń mikrosymulacji z udziałem 250 indywidualnych pacjentów, przy czym każda mikrosymulacja wносиła do PSA pojedynczy zestaw wyników (średnich kosztów i wyników zdrowotnych), a w każdym z 250 powtórzeń PSA losowano nowy zestaw parametrów z zadanych rozkładów (niepewność drugiego rodzaju). Należy zaznaczyć, że użycie w pojedynczym powtórzeniu mniejszej liczby prób mikrosymulacji ($n = 250$) niż w analizie podstawowej i scenariuszowej AW ($n = 1\ 000$) prowadzi do zwiększenia wariancji w wynikach PSA, przy czym zabieg ten był podyktowany dużą czasochłonnością obliczeń (łączna liczba powtórzeń mikrosymulacji w PSA wynosi $250 \times 250 = 62\ 500$). Przeprowadzone testy wykazały jednak, że wyniki PSA są dostatecznie stabilne dla 250 prób mikrosymulacji.

W ramach PSA uwzględniono niepewność oszacowania tylko tych parametrów modelu, które nie podlegały zmienności na poziomie indywidualnej symulacji (pacjenta). Przykładowo, charakterystyki wyjściowe pacjentów, m. in. wiek, płeć, rasa, BMI, wyjściowa obecność czynników ryzyka i chorób towarzyszących, były określane indywidualnie dla każdego symulowanego pacjenta, w związku z czym nie podlegały ocenie niepewności w ramach PSA (*Briggs 2002, Halpern 2000*).

W oparciu o opisane kryteria, w analizie probabilistycznej wykorzystano następujące rozkłady prawdopodobieństwa:

- Rozkład gamma przyjmowano dla kosztów, tj. zmiennych przyjmujących wartości nieujemne bez określonej z góry wartości maksymalnej;
- Rozkład beta zakładano dla parametrów, których wartości z definicji zawierają się w zakresie od 0 do 1, tj. użyteczności oraz odsetków (częstości);
- Rozkład normalny przyjmowano dla efektów w zakresie zmiany zmiennych ciągłych (np. zmiana eGFR);
- Rozkład lognormalny przyjmowano dla wskaźników częstości, efektów leczenia dla wskaźników (np. uACR) i hazardu względnego częstości zdarzeń.

Ze względu na bardzo dużą liczbę parametrów modelu, w opracowaniu nie przedstawiono szczegółowego zestawienia rozkładów poszczególnych zmiennych; dane te dostępne są w wersji elektronicznej modelu załączonej do wniosku.

Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono w Rozdziale 11.5.

10 Walidacja modelu

10.1 Walidacja wewnętrzna modelu

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu, z zastosowaniem standardowych procedur:

- Testowania wyników przy użyciu zerowych i skrajnych wartości,
- Testowania powtarzalności wyników przy identycznych wartości wejściowych,
- Analizy kodu programu (poprawności formuł obliczeniowych wprowadzonych w arkuszu Microsoft Excel).

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła jednokierunkowa analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych. W każdym wariancie analizy wrażliwości wpływ zmiany parametru na koszty i efekty był logicznie uzasadniony, w szczególności:

- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Przyjęcie minimalnych (maksymalnych) wartości dla zużytych zasobów (np. średniego czasu leczenia) prowadziło do zmniejszenia (zwiększenia) kosztu całkowitego,
- Zwiększenie (redukcja) wartości użyteczności stanów zdrowotnych prowadziła do zwiększenia (zmniejszenia) efektu zdrowotnego (QALY),
- W wariantach analizy wrażliwości dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się,
- założenie pośredniego horyzontu czasowego prowadziło do zmniejszenia całkowitych kosztów i efektów;
- nieuwzględnienie dyskontowania kosztu (efektu) prowadziło do zwiększenia całkowitego kosztu (efektu zdrowotnego);
- w wariantach AW dotyczących użyteczności stanów zdrowia, oszacowania kosztów całkowitych nie zmieniały się;
- Modyfikacja parametrów kosztowych nie prowadziła do zmiany wyników zdrowotnych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Rozdziale 11.4 (str. 111).

10.2 Walidacja konwergencji

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W tym celu wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania empagliflozyny we wskazaniu leczenia PChN (Rozdział 15.2, str. 136). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 13, str. 131).

10.3 Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną przeprowadzono ponadto poprzez porównanie projekcji modelu z wynikami innego (nie będącego źródłem danych w modelu) obserwacyjnego badania długookresowego *CRIC* (*Chronic Renal Insufficiency Cohort Study; Grams 2021*), zidentyfikowanego w ramach szybkiego przeglądu. Charakterystykę wyjściową kohorty badania oraz kohorty modelu ekonomicznego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Badania RCT w populacji chorych PChN.

Charakterystyka badania / populacji	CRIC	Model (badanie <i>EMPA-KIDNEY</i>)
N	3 939	■
średni wiek [lata]	58	■
odsetek kobiet	45,1%	■
eGFR (średnia)	44,3 ml/min/1,73m ²	■
uACR (mediana)	51,9 mg/g	■
Cukrzyca typu 2	48,4%	■
Stadium zaawansowania PChN		
G1-2	15,0%	■
G3a	30,2%	■
G3b	36,3%	■
G4-5	18,5%	■

* w definicji punktu końcowego uwzględniono zgony ze wszystkich przyczyn; badanie uwzględniono w walidacji uznając, że w stosunkowo krótkim horyzoncie analizy spodziewany udział zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowych w łącznej liczbie zdarzeń dla zdefiniowanego punktu końcowego będzie niewielki.

Dane z odnalezionego badania pozwoliły na porównanie projekcji modelu w horyzoncie maksymalnie 13 lat dla dwóch kluczowych długookresowych punktów końcowych, tj. skumulowanej częstości schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), definiowanej jako czas do inicjacji terapii nerkozastępczej, oraz przeżycia całkowitego. W tym celu, z publikowanych w *Grams 2021* krzywych Kaplana-Meiera odczytano

skumulowane prawdopodobieństwa ESKD w punktach czasowych od 5 do 13-14 lat (w odstępach rocznych), po czym zestawiono je z projekcjami modelu ekonomicznego w analogicznych okresach. Dane długookresowe w badaniu CRIC zostały przedstawione w podziale na trzy grupy ryzyka (niskie, pośrednie i wysokie), zdefiniowane w oparciu o wyniki KDQOL, PCS i MCS.

Ze względu na fakt, że w badaniu CRIC nie stosowano inhibitorów SGLT-2, w ramach walidacji wyniki badania CRIC porównano z projekcjami modelu ekonomicznego dla strategii leczenia standardowego (SoC). Wyniki walidacji przedstawiono w tabeli.

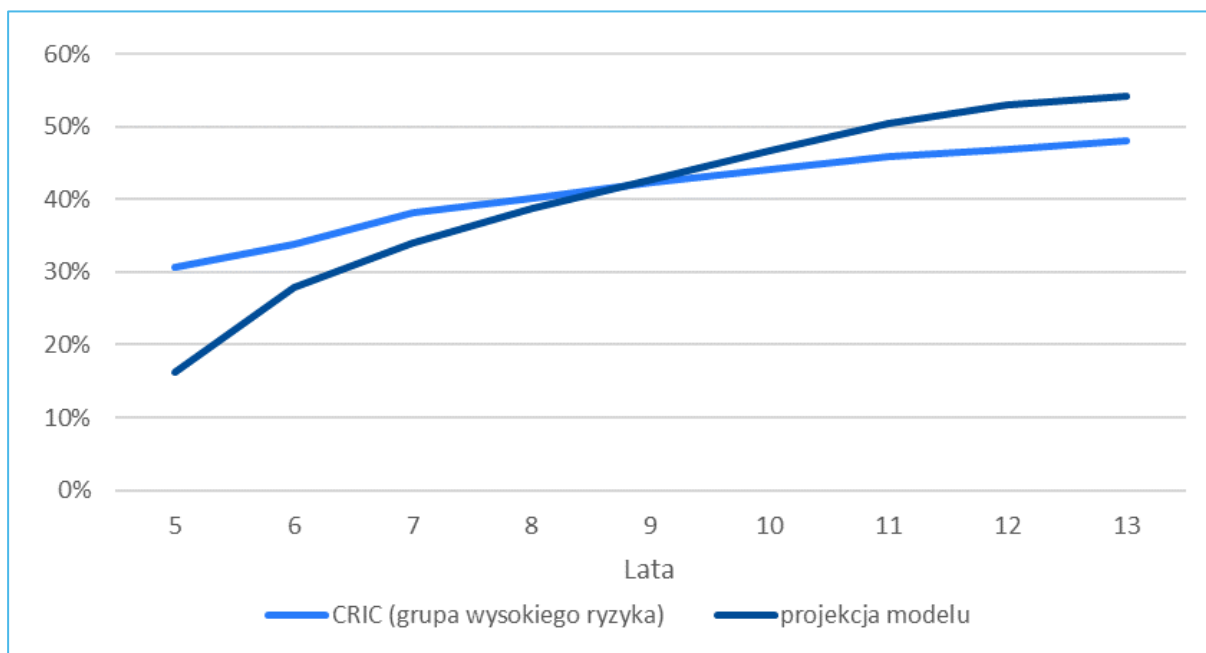
Tabela 33. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badania CRIC dla skumulowanej częstości wystąpienia ESKD, definiowanej jako czas do inicjacji terapii nerkozastępczej.

Punkt czasowy	badanie CRIC, grupa ryzyka			Projekcja modelu
	niskie	pośrednie	wysokie	
Skumulowana częstość ESKD				
5	7%	20%	31%	16%
6	9%	23%	34%	28%
7	10%	26%	38%	34%
8	12%	28%	40%	39%
9	13%	30%	42%	43%
10	14%	33%	44%	47%
11	15%	34%	46%	51%
12	16%	36%	47%	53%
13	17%	36%	48%	54%
Skumulowany odsetek zgonów				
5	7%	14%	20%	25%
6	8%	18%	25%	34%
7	9%	23%	29%	40%
8	11%	26%	34%	45%
9	13%	31%	39%	51%
10	15%	35%	44%	57%
11	16%	40%	48%	62%
12	19%	42%	51%	66%
13	21%	47%	54%	70%
14	24%	50%	58%	73%

Odsetek pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w modelu był generalnie zbliżony do obserwowanego w kohorcie wysokiego ryzyka w badaniu CRIC – 10-letnie rozpowszechnienie ESKD wyniosło

odpowiednio 47% i 44%. (Wykres 3).

Wykres 3. Skumulowana częstość schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) – badanie CRIC (grupa wysokiego ryzyka) vs projekcja modelu ekonomicznego.



Czas życia pacjentów w modelu był znacząco krótszy niż w kohorcie badania CRIC (14-letni odsetek zgonów 73% vs 58% w grupie wysokiego ryzyka w badaniu CRIC), jednak należy zauważyć, że pacjenci z kohorty modelu byli starsi średnio o 5 lat w stosunku do kohorty CRIC oraz mieli wyjściowo bardziej zaawansowane stadium choroby nerek (34,5% vs 18,5% w st. G4-G5; mediana uACR 329,35 vs 51,9 mg/g), Jako że oba te czynniki znacząco zwiększają ryzyko zgonu, projektowana wyższa śmiertelność kohorty modelu jest oczekiwanym wynikiem.

Walidacja zewnętrzna wyników dla empagliflozyny nie jest możliwa z uwagi na brak innych (poza *EMPA-KIDNEY*) badań dotyczących zastosowania produktu Jardiance w populacji zgodnej z wnioskowaną.

11 Wyniki analizy kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności (EMPA + SoC vs SoC)

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz oceny technologii medycznych, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. (MZ 24/10/2023), w ramach analizy podstawowej przedstawiono kolejno:

- zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii leczenia PChN (EMPA + SoC oraz SoC);
- oszacowanie wartości współczynnika kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), wynikającego z dodania empagliflozyny do SoC;
- oszacowanie ceny zbytu netto produktu leczniczego Jardiance, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY wynikający z dodania empagliflozyny do SoC jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (190 380 zł/QALY);
- zestawienie tabelaryczne wartości parametrów modelu, na podstawie których dokonano obliczeń w analizie podstawowej.

Analizę podstawową przeprowadzono równoległe z dwóch perspektyw:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (PPP+P),

w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance.

Poza analizą kosztów-żyteczności (CUA), w ramach analizy podstawowej przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności (CEA), obliczając koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG).

Część wyników prezentowanych w kolejnych podrozdziałach zaokrąglono, celem zachowania przejrzystości prezentacji. W arkuszu kalkulacyjnym zawierającym model ekonomiczny wszystkie obliczenia przeprowadzono na wartościach niezaokrąglonych.

11.1 Zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych (analiza podstawowa)

W rozdziale przedstawiono oszacowania kosztów oraz efektów zdrowotnych porównywanych strategii leczenia PChN (EMPA+SoC; SoC). Koszty dyskontowano na poziomie 5% rocznie. Ponieważ wielkość uzyskiwanych efektów zdrowotnych jest niezależna od perspektywy analizy oraz instrumentu dzielenia ryzyka, przedstawione oszacowania wyników zdrowotnych są jednakowe w każdym z wymienionych wariantów.

11.1.1 Zestawienie kosztów

W poniższej tabeli zestawiono oszacowania kosztów porównywanych strategii leczenia PChN, przypadające na jednego chorego w dożywotnim horyzoncie czasowym, w podziale na wyróżnione kategorie kosztów z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P).

Tabela 34. Zestawienie kosztów: EMPA+SoC vs SoC, perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta; PPP+P (analiza podstawowa).

Składowa kosztu	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Farmakoterapia (flozyny; SoC)	██████████ (z RSS) 15 564 zł (bez RSS)	3 870 zł	██████████ (z RSS) 11 694 zł (bez RSS)
w tym Jardiance	██████████ (z RSS) 10 564 zł (bez RSS)	0 zł	██████████ (z RSS) 10 564 zł (bez RSS)
Monitorowanie (koszty stanów)	18 142 zł	17 259 zł	882 zł
Zdarzenia niepożądane	189 zł	56 zł	133 zł
Leczenie nerkozastępcze	53 247 zł	85 397 zł	-32 150 zł
ESKD (leczenie zachowawcze)	622 zł	675 zł	-54 zł
Powikłania CVD	40 360 zł	35 973 zł	4 387 zł
Anemia	220 zł	203 zł	17 zł
Inne powikłania CKD	892 zł	808 zł	84 zł
Powikłania kostne	5 765 zł	5 078 zł	687 zł
Ostre uszkodzenie nerek	4 269 zł	4 305 zł	-36 zł
Zakażenia	6 020 zł	5 512 zł	508 zł
Nowotwory	735 zł	563 zł	172 zł
Całkowity koszt	██████████ (z RSS) 146 024 zł (bez RSS)	159 700 zł	██████████ (z RSS) -13 676 zł (bez RSS)

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na ██████████ (z RSS) i 146,0 tys. zł (bez RSS). Koszt w ramieniu komparatora wynosi 159,7 tys. zł.

Analogiczne zestawienie kosztów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) przedstawia Tabela 35.

Tabela 35. Zestawienie kosztów: EMPA+SoC vs SoC, perspektywa płatnika publicznego; PPP (analiza podstawowa).

Składowa kosztu	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Farmakoterapia (flozyny; SoC)	██████████ (z RSS) 14 030 zł (bez RSS)	3 398 zł	██████████ (z RSS) 10 631 zł (bez RSS)
w tym Jardiance	██████████ (z RSS) 9 639 zł (bez RSS)	0 zł	██████████ (z RSS) 9 639 zł (bez RSS)
Monitorowanie (koszty stanów)	18 142 zł	17 259 zł	882 zł
Zdarzenia niepożądane	189 zł	56 zł	133 zł
Leczenie nerkozastępcze	53 216 zł	85 351 zł	-32 135 zł
ESKD (leczenie zachowawcze)	622 zł	675 zł	-54 zł
Powikłania CVD	40 251 zł	35 875 zł	4 376 zł
Anemia	220 zł	203 zł	17 zł
Inne powikłania CKD	892 zł	808 zł	84 zł
Powikłania kostne	5 765 zł	5 078 zł	687 zł
Ostre uszkodzenie nerek	4 269 zł	4 305 zł	-36 zł
Zakażenia	6 020 zł	5 512 zł	508 zł
Nowotwory	735 zł	563 zł	172 zł
Całkowity koszt	██████████ (z RSS) 144 350 zł (bez RSS)	159 084 zł	██████████ (z RSS) -14 734 zł (bez RSS)

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na ██████████ (z RSS) i 144,4 tys. zł (bez RSS). Koszt w ramieniu komparatora wynosi 159,1 tys. zł.

11.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

W ramach zestawienia konsekwencji zdrowotnych przedstawiono następujące wyniki zdrowotne porównywanych strategii leczenia PChN:

Jardiance (empagliflozyna) | u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

- Czas całkowitego przeżycia (LY),
- Lata życia skorygowane o jakość (QALY),
- Śmiertelność, z wyszczególnieniem przyczyn zgonu,
- Progresję do schyłkowej niewydolności nerek (ESKD),
- Czas przebywania pacjentów w poszczególnych stadiach progresji PChN.

W tabeli poniżej zestawiono oszacowania efektów zdrowotnych w postaci średniej (dyskontowanej i niedyskontowanej) liczby lat przeżycia całkowitego (LY) oraz skorygowanego o jakość (QALY), przypadającej na jednego pacjenta leczonego empagliflozyną w terapii dodanej do leczenia standardowego (EMPA+SoC) lub standardową farmakoterapią (SoC).

Tabela 36. Zestawienie wyników zdrowotnych (LYG i QALY); EMPA+SoC vs SoC.

Miara wyników zdrowotnych	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
Przeżycie całkowite [LY]			
Czas całkowitego przeżycia, niedyskontowany [lata]	12,59	10,97	1,62
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata]	9,57	8,53	1,04
Przeżycie skorygowane o jakość [QALY]			
Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY]	9,33	8,06	1,27
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	7,12	6,28	0,84

Średni czas dalszego przeżycia chorych leczonych empagliflozyną wynosi 9,57, podczas gdy w ramieniu leczenia standardowego – 8,53 lat (efekt netto terapii dodanej: 1,04 LYG). Liczba lat życia skorygowanych o jakość, przypadająca na jednego chorego w horyzoncie dożywoć, wynosi średnio 7,12 QALY w ramieniu empagliflozyny oraz 6,28 QALY w ramieniu leczenia standardowego (efekt netto: 0,84 QALY).

Zestawienie wyników dotyczących śmiertelności oraz progresji do schyłkowej niewydolności nerek przedstawiają kolejno Tabela 37 i Tabela 38.

Tabela 37. Zestawienie wyników dotyczących śmiertelności; EMPA+SoC vs SoC.

Miara wyników zdrowotnych	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
współczynnik zgonów na 100 osobo-lat	7,93	9,11	0,87*
oczekiwany czas przeżycia [lata]	12,59	10,97	1,62
odsetek dożywających w horyzoncie modelu [%]	0,2%	0,1%	0,1%
zgon w stanie terapii nerkozastępczej [%]	32,5%	37,7%	-5,2%
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [%]	41,4%	40,9%	0,5%

Miara wyników zdrowotnych	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
zgon wynikający z przekroczenia progu eGFR [%]	2,0%	2,2%	-0,2%
zgon bez wskazanej przyczyny [%]	23,9%	19,1%	4,8%

* różnica względna (HR)

Tabela 38. Zestawienie wyników dotyczących rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESKD); EMPA+SoC vs SoC.

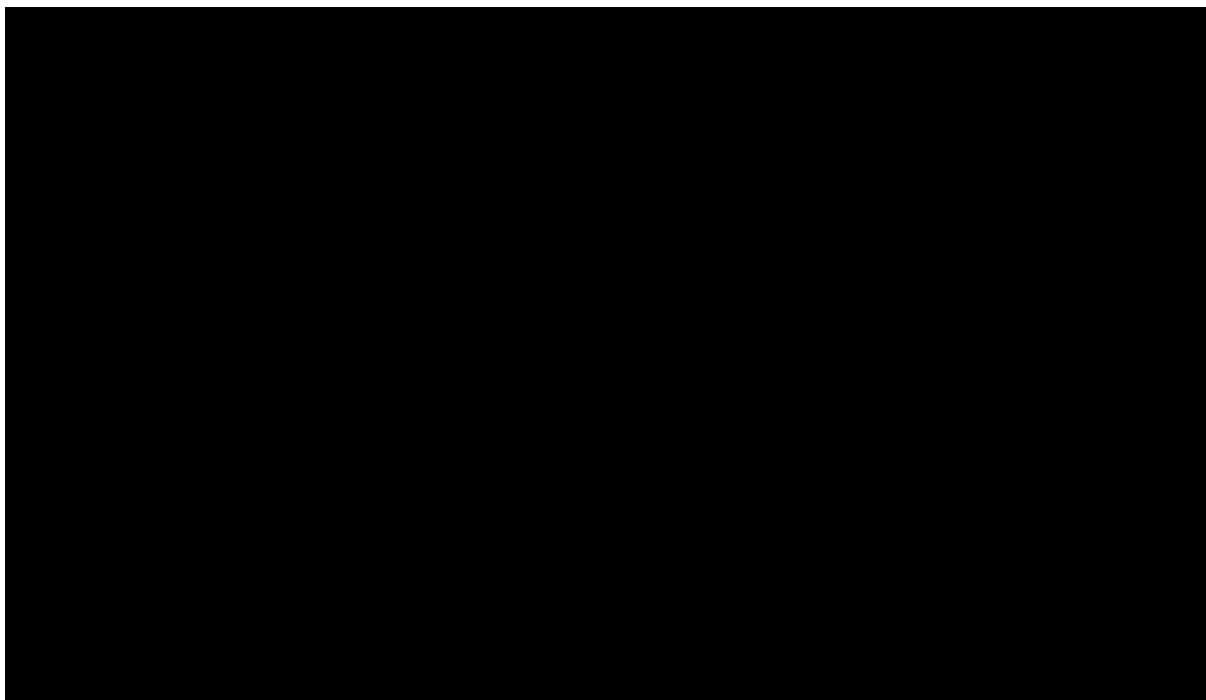
Miara wyników zdrowotnych	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
Średni czas do wystąpienia ESKD [lata]	10,23	7,58	2,64
ESKD definiowana jako eGFR <15 ml/min na 1,73 m ² [%]	60,4%	70,9%	-10,5%
ESKD z leczeniem zachowawczym [%]	36,2%	38,9%	-2,7%
ESKD definiowana jako inicjacja leczenia nerkozastępczego [%]	52,8%	63,2%	-10,4%

* różnica względna (HR)

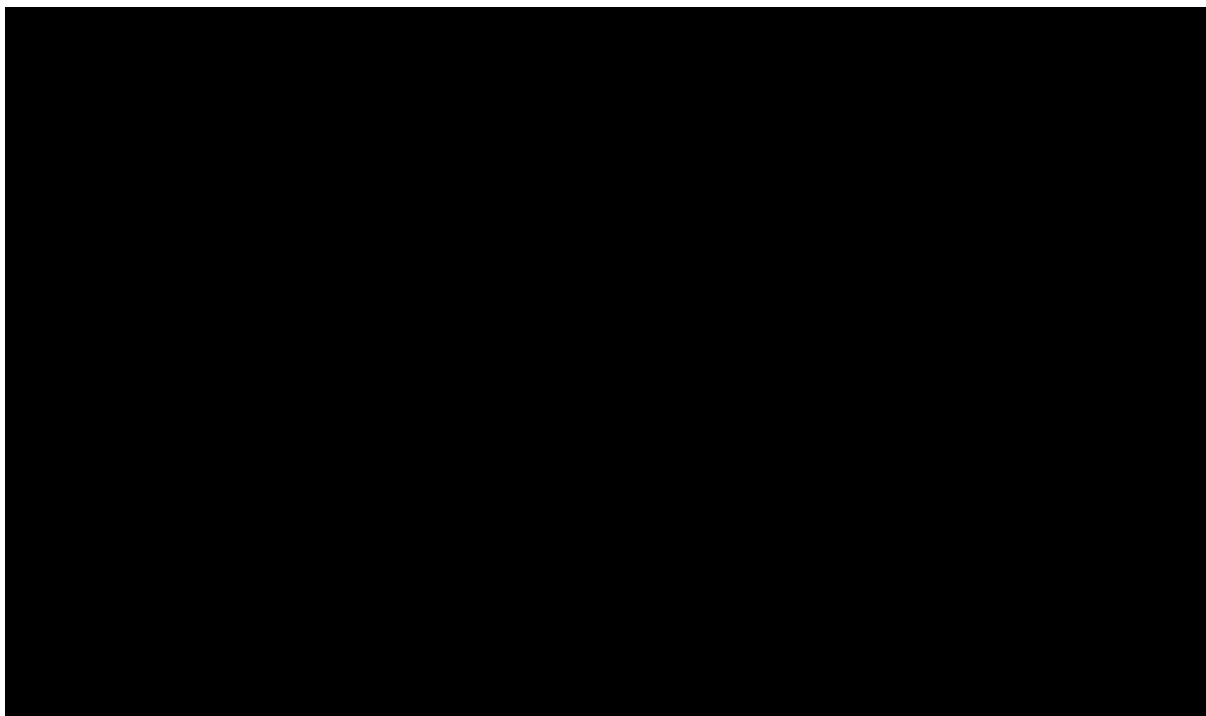
Dodanie empagliflozyny do standardowej farmakoterapii PChN zmniejsza ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny o 13% (HR = 0,87; zob. Wykres 4) oraz spowalnia progresję chorych do stadium schyłkowej niewydolności nerek o 2,64 roku (zob. Wykres 5,

Wykres 6).

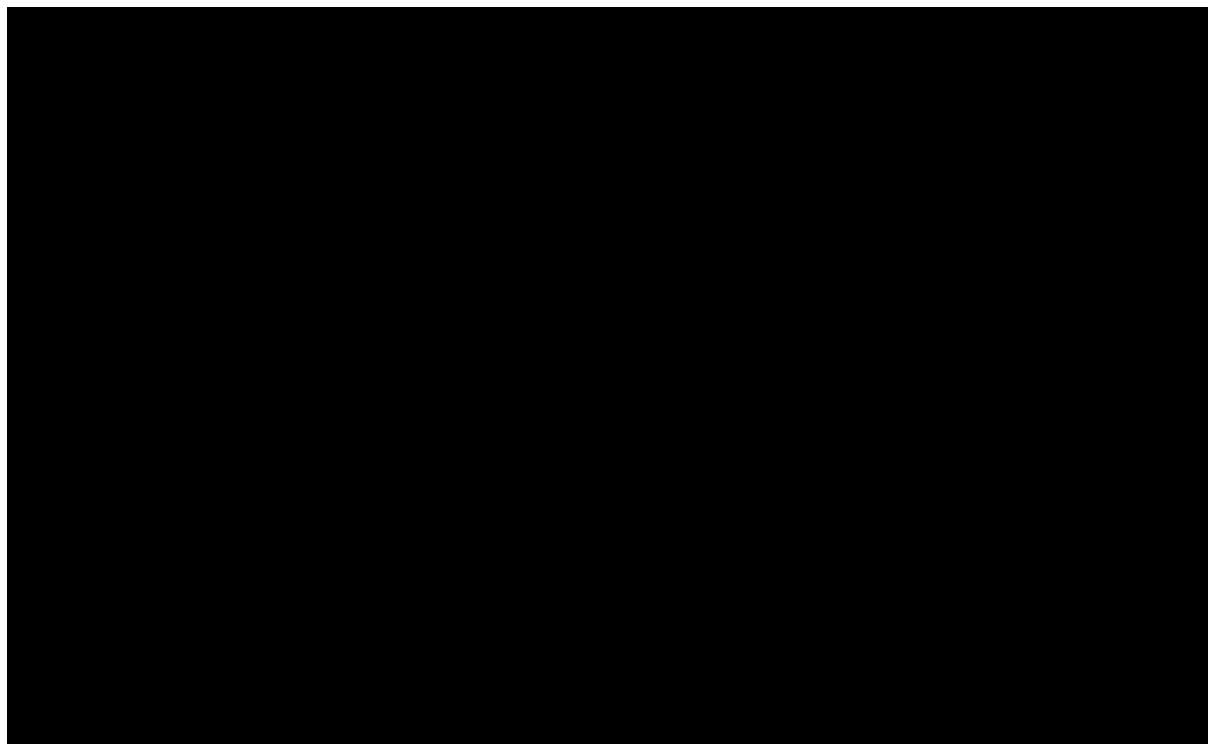
Wykres 4. Krzywe czasu przeżycia całkowitego w modelu; EMPA+SoC vs SoC.



Wykres 5. Skumulowana częstość ESKD zdefiniowanej jako inicjacja leczenia nerkozastępczego.



Wykres 6. Skumulowana częstość ESKD wg definicji KDIGO.



Rozkład kohorty modelu wg średniego czasu przebywania w poszczególnych stadiach zaawansowania choroby nerek przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Zestawienie wyników zdrowotnych: czas przebywania w stanach zaawansowania PChN; EMPA+SoC vs SoC.

Stadium zaawansowania PChN	Średni czas przebywania pacjenta [lata, niedyskontowane]		
	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
G1	0,00	0,00	0,00
G2	0,28	0,24	0,04
G3a	1,44	1,54	-0,10
G3b	3,29	2,87	0,42
G4	5,72	4,05	1,67
G5	1,86	2,28	-0,42

Dodatkowe wyniki zdrowotne (w tym częstości zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz chorób przewlekłych) są dostępne w wersji elektronicznej modelu załączonym do wniosku.

11.2 Wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA)

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności, tj. oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z dodania produktu leczniczego Jardiance do standardowej farmakoterapii (SoC) w populacji docelowej dla empagliflozyny.

Ponieważ wnioskowane warunki objęcia refundacją leku Jardiance zawierają instrument dzielenia ryzyka, wyniki analizy kosztów-użyteczności przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) oraz bez uwzględnienia RSS.

11.2.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności produktu Jardiance, stosowanego jako terapia dodana do standardowej farmakoterapii PChN, z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego (PPP), przy założeniu realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka. W tabeli zamieszczono oszacowania całkowitych kosztów i wyników zdrowotnych porównywanych strategii, inkrementalnych kosztów i efektów strategii z zastosowaniem empagliflozyny oraz inkrementalnych wskaźników opłacalności (ICUR i ICER) dla rozważanej technologii.

Tabela 40 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+SoC vs SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	9,57	8,53	1,04
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,12	6,28	0,84
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC	██		
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC	██		
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Całkowite koszty	████████	████████	████████
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	9,57	8,53	1,04
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,12	6,28	0,84
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC	██		
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC	██		

Dodanie empagliflozyny do standardowej farmakoterapii prowadzi do [REDAKTOWANE] całkowitych kosztów leczenia PChN u jednego pacjenta: o [REDAKTOWANE] (PPP+P) i [REDAKTOWANE] (PPP) oraz dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,84 QALY i 1,04 LYG, co oznacza, że wnioskowana technologia (EMPA + SoC) [REDAKTOWANE] nad zastosowaniem wyłącznie SoC.

11.2.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Tabela poniżej przedstawia wyniki analizy podstawowej kosztów-użyteczności empagliflozyny z perspektywy płatnika publicznego i pacjenta oraz z perspektywy wyłącznie płatnika publicznego, bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance.

Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+SoC vs SoC; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P)			
Całkowite koszty	146 024 zł	159 700 zł	-13 676 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	9,57	8,53	1,04
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,12	6,28	0,84
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICER<0)		
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)		
Perspektywa płatnika publicznego (PPP)			
Całkowite koszty	144 350 zł	159 084 zł	-14 734 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	9,57	8,53	1,04
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,12	6,28	0,84
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICER<0)		
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)		

Dodanie empagliflozyny do standardowej farmakoterapii prowadzi do zmniejszenia całkowitych kosztów leczenia PChN u jednego pacjenta: o 13,7 tys. zł (PPP+P) i 14,7 tys. zł (PPP) oraz dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,84 QALY i 1,04 LYG, co oznacza, że wnioskowana technologia (EMPA + SoC) **jest strategią dominującą** nad zastosowaniem wyłącznie SoC.

11.3 Analiza progowa (analiza podstawowa)

Analizę progową dla ceny wnioskowanej technologii przeprowadzono zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją (MZ 24/10/2023), obliczając ceny zbytu netto jednostkowych opakowań

produktu leczniczego Jardiance, przy których (w przypadku analizy kosztów-użyteczności) koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikający z zastąpienia komparatora jest równy wysokości progu kosztowej efektywności technologii medycznej w Polsce, ustalonego na poziomie trzykrotności produktu krajowego brutto *per capita* (190 380 zł/QALY).

Przy wyznaczaniu ceny progowej w analizie podstawowej, zgodnie ze stanem aktualnym jako podstawę grupy limitowej przyjęto prezentację leku Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg. [REDACTED]

Wyniki analizy progowej przedstawia Tabela 42.

Tabela 42. Wyniki analizy progowej dla prezentacji produktu Jardiance w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.

Produkt leczniczy	Prognoza CZN Jardiance [zł]			
	wspólna, z RSS	płatnika, z RSS	wspólna, bez RSS	płatnika, bez RSS
Jardiance tab. 10 mg, 28 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance tab. 10 mg, 30 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance tab. 10 mg, 14 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Jardiance tab. 10 mg, 60 szt.	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu opłacalności, wynosi [REDACTED] (z RSS) [REDACTED] (bez RSS) za tabletkę w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz [REDACTED] (z RSS) [REDACTED] (bez RSS) za tabletkę w analizie z perspektywy płatnika publicznego. [REDACTED]

Istnienie progowych cen z perspektywy NFZ – pomimo, że kwota refundacji NFZ w wykazie A1 jest limitowana przez cenę podstawy limitu (produktu Forxiga) – wynika z faktu, że części świadczeniobiorcom (65+ lat) przysługuje bezpłatne nabycie produktu Jardiance, przez co ważony koszt leku dla płatnika może osiągać dowolny poziom przy odpowiednio wysokiej cenie urzędowej.

11.4 Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności

Testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości warianty przedstawiono w Rozdziale 9.2 (str. 91). W wyodrębnionych podrozdziałach przedstawiono wyniki inkrementalne z punktu widzenia obu perspektyw uwzględnionych w analizie, z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

11.4.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)

11.4.1.1 Kierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy kierunkowej (20 parametrów o największym wpływie na NMB) w wariacie z uwzględnieniem RSS dla Jardiance przedstawiono kolejno z perspektywy wspólnej (Tabela 43) i perspektywy płatnika publicznego (Tabela 44). Warianty uszeregowano malejąco zgodnie z ich wpływem na wartość współczynnika ICUR.

Tabela 43. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
1	Użyteczność w stanie G-15_A-30	██████	0,64	██████	██████	1,02	██████	██████
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	██████	0,93	██████	██████	0,74	██████	██████
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	██████	0,74	██████	██████	0,91	██████	██████
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	██████	0,91	██████	██████	0,77	██████	██████

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	██████	0,80	██████	██████	0,90	██████	██████
6	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	██████	0,90	██████	██████	0,82	██████	██████
7	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	██████	0,79	██████	██████	0,85	██████	██████
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	██████	0,84	██████	██████	0,79	██████	██████
9	Koszt przeszczepienia nerek	██████	0,84	██████	██████	0,84	██████	██████
10	Użyteczność w stanie G+45_A+300	██████	0,85	██████	██████	0,81	██████	██████
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	██████	0,87	██████	██████	0,84	██████	██████
12	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	██████	0,83	██████	██████	0,85	██████	██████
13	Użyteczność w stanie G+30_A+300	██████	0,83	██████	██████	0,85	██████	██████
14	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	██████	0,85	██████	██████	0,83	██████	██████
15	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	██████	0,84	██████	██████	0,85	██████	██████
16	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA3	██████	0,85	██████	██████	0,83	██████	██████
17	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	██████	0,83	██████	██████	0,84	██████	██████
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA2	██████	0,83	██████	██████	0,85	██████	██████

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A3	██████	0,85	██████	██████	0,84	██████	██████
20	Koszt hemodializy	██████	0,84	██████	██████	0,84	██████	██████

Tabela 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
1	Użyteczność w stanie G-15_A-30	██████	0,64	██████	██████	1,02	██████	██████
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	██████	0,93	██████	██████	0,74	██████	██████
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	██████	0,74	██████	██████	0,91	██████	██████
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	██████	0,91	██████	██████	0,77	██████	██████
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	██████	0,80	██████	██████	0,90	██████	██████
6	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	██████	0,90	██████	██████	0,82	██████	██████
7	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	██████	0,79	██████	██████	0,85	██████	██████
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	██████	0,84	██████	██████	0,79	██████	██████
9	Koszt przeszczepienia nerek	██████	0,84	██████	██████	0,84	██████	██████

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
10	Użyteczność w stanie G+45_A+300	████████	0,85	████████	████████	0,81	████████	████████
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	████████	0,87	████████	████████	0,84	████████	████████
12	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	████████	0,83	████████	████████	0,85	████████	████████
13	Użyteczność w stanie G+30_A+300	████████	0,83	████████	████████	0,85	████████	████████
14	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	████████	0,85	████████	████████	0,83	████████	████████
15	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	████████	0,84	████████	████████	0,85	████████	████████
16	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA3	████████	0,85	████████	████████	0,83	████████	████████
17	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	████████	0,83	████████	████████	0,84	████████	████████
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA2	████████	0,83	████████	████████	0,85	████████	████████
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A3	████████	0,85	████████	████████	0,84	████████	████████
20	Koszt hemodializy	████████	0,84	176 442 zł	-19 348 zł	0,84	████████	████████

11.4.1.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy scenariuszowej w wariancie z uwzględnieniem RSS dla Jardiance przedstawiono kolejno z perspektywy wspólnej (Tabela 45) i perspektywy płatnika publicznego (Tabela 46).

Tabela 45. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

Nr	Koszty – EMPA+SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Jardiance (wg opakowań)			
								10 mg, 28 tab.	10 mg, 30 tab.	10 mg, 14 tab.	10 mg, 60 tab.
P	████████	159 700 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S1a	████████	109 978 zł	████████	5,16	4,78	0,38	████████	████████	████████	████████	████████
S1b	████████	158 543 zł	████████	7,05	6,23	0,82	████████	████████	████████	████████	████████
S2	████████	159 700 zł	████████	6,46	5,75	0,72	████████	████████	████████	████████	████████
S3	████████	246 160 zł	████████	9,33	8,06	1,27	████████	████████	████████	████████	████████
S4a	████████	155 191 zł	████████	6,51	5,62	0,89	████████	████████	████████	████████	████████
S4b	████████	170 451 zł	████████	7,72	6,91	0,81	████████	████████	████████	████████	████████
S5	████████	284 782 zł	████████	7,32	7,19	0,13	████████	████████	████████	████████	████████
S6	████████	155 399 zł	████████	7,16	6,29	0,87	████████	████████	████████	████████	████████
S7	████████	160 845 zł	████████	7,12	6,30	0,82	████████	████████	████████	████████	████████
S8	████████	159 700 zł	████████	8,01	7,08	0,93	████████	████████	████████	████████	████████
S9	████████	159 700 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S10	████████	159 700 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S11	████████	159 700 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S12	████████	159 700 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████

Tabela 46. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

Nr	Koszty – EMPA+SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Jardiance (wg opakowań)			
								10 mg, 28 tab.	10 mg, 30 tab.	10 mg, 14 tab.	10 mg, 60 tab.
P	████████	159 084 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S1a	████████	109 413 zł	████████	5,16	4,78	0,38	████████	████████	████████	████████	████████
S1b	████████	157 927 zł	████████	7,05	6,23	0,82	████████	████████	████████	████████	████████
S2	████████	159 084 zł	████████	6,46	5,75	0,72	████████	████████	████████	████████	████████
S3	████████	245 405 zł	████████	9,33	8,06	1,27	████████	████████	████████	████████	████████
S4a	████████	154 579 zł	████████	6,51	5,62	0,89	████████	████████	████████	████████	████████
S4b	████████	169 831 zł	████████	7,72	6,91	0,81	████████	████████	████████	████████	████████
S5	████████	284 146 zł	████████	7,32	7,19	0,13	████████	████████	████████	████████	████████
S6	████████	154 781 zł	████████	7,16	6,29	0,87	████████	████████	████████	████████	████████
S7	████████	160 205 zł	████████	7,12	6,30	0,82	████████	████████	████████	████████	████████
S8	████████	159 084 zł	████████	8,01	7,08	0,93	████████	████████	████████	████████	████████
S9	████████	159 084 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S10	████████	159 084 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S11	████████	159 084 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████
S12	████████	159 084 zł	████████	7,12	6,28	0,84	████████	████████	████████	████████	████████

11.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

11.4.2.1 Kierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy kierunkowej (20 parametrów o największym wpływie na NMB) w wariacie z uwzględnieniem RSS dla Jardiance przedstawiono kolejno z perspektywy wspólnej (Tabela 47) i perspektywy płatnika publicznego (Tabela 48). Warianty uszeregowano malejąco zgodnie z ich wpływem na wartość współczynnika ICUR.

Tabela 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
1	Użyteczność w stanie G-15_A-30	-13 676 zł	0,64	134 715 zł	-13 676 zł	1,02	208 293 zł	73 578 zł
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	-13 473 zł	0,93	190 230 zł	-10 954 zł	0,74	151 769 zł	38 460 zł
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	-12 830 zł	0,74	153 997 zł	-14 251 zł	0,91	187 432 zł	33 435 zł
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	-13 676 zł	0,91	186 531 zł	-13 676 zł	0,77	160 833 zł	25 698 zł
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	-13 676 zł	0,80	166 132 zł	-13 676 zł	0,90	184 724 zł	18 592 zł
6	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	-15 181 zł	0,90	186 753 zł	-13 569 zł	0,82	169 522 zł	17 231 zł
7	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	-13 698 zł	0,79	164 086 zł	-14 190 zł	0,85	176 020 zł	11 934 zł
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	-13 329 zł	0,84	172 534 zł	-13 685 zł	0,79	163 585 zł	8 949 zł

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
9	Koszt przeszczepienia nerek	-9 592 zł	0,84	169 020 zł	-17 759 zł	0,84	177 187 zł	8 167 zł
10	Użyteczność w stanie G+45_A+300	-13 676 zł	0,85	175 708 zł	-13 676 zł	0,81	168 369 zł	7 338 zł
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	-13 517 zł	0,87	179 160 zł	-12 639 zł	0,84	172 592 zł	6 569 zł
12	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	-12 114 zł	0,83	170 578 zł	-13 394 zł	0,85	175 420 zł	4 842 zł
13	Użyteczność w stanie G+30_A+300	-13 676 zł	0,83	171 589 zł	-13 676 zł	0,85	175 629 zł	4 040 zł
14	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	-14 479 zł	0,85	175 418 zł	-13 666 zł	0,83	171 523 zł	3 895 zł
15	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	-13 416 zł	0,84	172 824 zł	-14 602 zł	0,85	176 246 zł	3 422 zł
16	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA3	-13 157 zł	0,85	174 579 zł	-13 070 zł	0,83	171 177 zł	3 402 zł
17	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	-13 654 zł	0,83	171 029 zł	-13 899 zł	0,84	174 307 zł	3 278 zł
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA2	-13 569 zł	0,83	172 327 zł	-13 069 zł	0,85	175 513 zł	3 186 zł
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A3	-13 308 zł	0,85	176 000 zł	-13 276 zł	0,84	173 066 zł	2 934 zł
20	Koszt hemodializy	-12 509 zł	0,84	171 937 zł	-14 843 zł	0,84	174 271 zł	2 334 zł

Tabela 48. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
1	Użyteczność w stanie G-15_A-30	-14 734 zł	0,64	135 773 zł	-14 734 zł	1,02	209 351 zł	73 578 zł
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	-14 542 zł	0,93	191 299 zł	-11 976 zł	0,74	152 791 zł	38 508 zł
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	-13 855 zł	0,74	155 022 zł	-15 319 zł	0,91	188 499 zł	33 477 zł
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	-14 734 zł	0,91	187 589 zł	-14 734 zł	0,77	161 891 zł	25 698 zł
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	-14 734 zł	0,80	167 190 zł	-14 734 zł	0,90	185 782 zł	18 592 zł
6	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	-16 271 zł	0,90	187 843 zł	-14 620 zł	0,82	170 573 zł	17 270 zł
7	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	-14 755 zł	0,79	165 143 zł	-15 248 zł	0,85	177 078 zł	11 935 zł
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	-14 386 zł	0,84	173 591 zł	-14 741 zł	0,79	164 641 zł	8 950 zł
9	Koszt przeszczepienia nerek	-10 650 zł	0,84	170 079 zł	-18 817 zł	0,84	178 245 zł	8 167 zł
10	Użyteczność w stanie G+45_A+300	-14 734 zł	0,85	176 766 zł	-14 734 zł	0,81	169 427 zł	7 338 zł
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	-14 578 zł	0,87	180 221 zł	-13 693 zł	0,84	173 645 zł	6 576 zł
12	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	-13 170 zł	0,83	171 634 zł	-14 453 zł	0,85	176 480 zł	4 846 zł
13	Użyteczność w stanie G+30_A+300	-14 734 zł	0,83	172 647 zł	-14 734 zł	0,85	176 687 zł	4 040 zł
14	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	-15 537 zł	0,85	176 475 zł	-14 724 zł	0,83	172 581 zł	3 894 zł

Wariant	Parametr	Wariant z minimalną wartością parametru			Wariant z maksymalną wartością parametru			Różnica wartości NMB między wariantami skrajnymi
		Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	Różnica kosztów [zł]	Różnica efektów [QALY]	NMB [zł]	
15	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	-14 472 zł	0,84	173 880 zł	-15 665 zł	0,85	177 309 zł	3 429 zł
16	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA3	-14 215 zł	0,85	175 637 zł	-14 128 zł	0,83	172 235 zł	3 402 zł
17	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	-14 712 zł	0,83	172 087 zł	-14 957 zł	0,84	175 365 zł	3 278 zł
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA2	-14 627 zł	0,83	173 385 zł	-14 128 zł	0,85	176 572 zł	3 186 zł
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A3	-14 370 zł	0,85	177 062 zł	-14 335 zł	0,84	174 124 zł	2 938 zł
20	Koszt hemodializy	-13 567 zł	0,84	172 995 zł	-15 901 zł	0,84	175 329 zł	2 334 zł

W analizie kierunkowej nie odnotowano zmian wnioskowania z analizy – w każdym wariantcie analizy dodanie empagliflozyny do SoC pozostawało strategią dominującą. Wartości NMB różniły się między wariantami skrajnymi maksymalnie o 55,5 tys. zł. Parametrami o największym wpływie na wyniki były użyteczności w stanie zdrowotnym G-15_A-30 oraz inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie redukcji ryzyka niewydolności serca wymagającej hospitalizacji.

11.4.2.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Wyniki analizy scenariuszowej w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla Jardiance przedstawiono kolejno z perspektywy wspólnej (Tabela 49) i perspektywy płatnika publicznego (Tabela 50).

Tabela 49. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

Nr	Koszty – EMPA+SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Jardiance (wg opakowań)			
								10 mg, 28 tab.	10 mg, 30 tab.	10 mg, 14 tab.	10 mg, 60 tab.
P	146 024 zł	159 700 zł	-13 676 zł	7,12	6,28	0,84	dominująca	2 605,27 zł	2 791,36 zł	1 302,64 zł	5 582,72 zł
S1a	94 516 zł	109 978 zł	-15 462 zł	5,16	4,78	0,38	dominująca	1 534,08 zł	1 643,66 zł	767,04 zł	3 287,31 zł
S1b	144 606 zł	158 543 zł	-13 936 zł	7,05	6,23	0,82	dominująca	2 563,11 zł	2 746,19 zł	1 281,56 zł	5 492,39 zł
S2	146 024 zł	159 700 zł	-13 676 zł	6,46	5,75	0,72	dominująca	2 265,19 zł	2 426,99 zł	1 132,59 zł	4 853,97 zł
S3	233 897 zł	246 160 zł	-12 264 zł	9,33	8,06	1,27	dominująca	3 056,33 zł	3 274,64 zł	1 528,16 zł	6 549,27 zł
S4a	150 269 zł	155 191 zł	-4 922 zł	6,51	5,62	0,89	dominująca	2 714,11 zł	2 907,98 zł	1 357,06 zł	5 815,95 zł
S4b	146 974 zł	170 451 zł	-23 477 zł	7,72	6,91	0,81	dominująca	2 605,92 zł	2 792,06 zł	1 302,96 zł	5 584,12 zł
S5	229 809 zł	284 782 zł	-54 973 zł	7,32	7,19	0,13	dominująca	1 360,07 zł	1 457,22 zł	680,04 zł	2 914,44 zł
S6	143 596 zł	155 399 zł	-11 804 zł	7,16	6,29	0,87	dominująca	2 658,01 zł	2 847,87 zł	1 329,01 zł	5 695,74 zł
S7	146 594 zł	160 845 zł	-14 251 zł	7,12	6,30	0,82	dominująca	2 530,11 zł	2 710,83 zł	1 265,05 zł	5 421,65 zł
S8	146 024 zł	159 700 zł	-13 676 zł	8,01	7,08	0,93	dominująca	2 855,70 zł	3 059,68 zł	1 427,85 zł	6 119,36 zł
S9	146 086 zł	159 700 zł	-13 614 zł	7,12	6,28	0,84	dominująca	2 550,16 zł	2 732,32 zł	1 275,08 zł	5 464,63 zł
S10	██████	159 700 zł	██████	7,12	6,28	0,84	██████	██████	██████	██████	██████
S11	██████	159 700 zł	██████	7,12	6,28	0,84	██████	██████	██████	██████	██████
S12	██████	159 700 zł	██████	7,12	6,28	0,84	██████	██████	██████	██████	██████

Tabela 50. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

Nr	Koszty – EMPA+SoC [zł]	Koszty – SoC [zł]	Różnica kosztów [zł]	Efekty – EMPA+SoC [QALY]	Efekty – SoC [QALY]	Różnica efektów [QALY]	ICUR [zł/QALY]	Progowa CZN Jardiance (wg opakowań)			
								10 mg, 28 tab.	10 mg, 30 tab.	10 mg, 14 tab.	10 mg, 60 tab.
P	144 350 zł	159 084 zł	-14 734 zł	7,12	6,28	0,84	dominująca	3 369,38 zł	3 610,05 zł	1 684,69 zł	7 220,10 zł
S1a	93 053 zł	109 413 zł	-16 360 zł	5,16	4,78	0,38	dominująca	1 953,58 zł	2 093,12 zł	976,79 zł	4 186,24 zł
S1b	142 934 zł	157 927 zł	-14 994 zł	7,05	6,23	0,82	dominująca	3 314,91 zł	3 551,69 zł	1 657,46 zł	7 103,39 zł
S2	144 350 zł	159 084 zł	-14 734 zł	6,46	5,74	0,72	dominująca	2 920,08 zł	3 128,66 zł	1 460,04 zł	6 257,32 zł
S3	231 771 zł	245 405 zł	-13 635 zł	9,33	8,06	1,27	dominująca	3 952,95 zł	4 235,31 zł	1 976,48 zł	8 470,61 zł
S4a	148 629 zł	154 579 zł	-5 950 zł	6,51	5,62	0,89	dominująca	3 510,12 zł	3 760,85 zł	1 755,06 zł	7 521,70 zł
S4b	145 274 zł	169 831 zł	-24 558 zł	7,72	6,91	0,81	dominująca	3 370,07 zł	3 610,79 zł	1 685,04 zł	7 221,58 zł
S5	228 246 zł	284 146 zł	-55 900 zł	7,32	7,19	0,13	dominująca	1 728,80 zł	1 852,29 zł	864,40 zł	3 704,57 zł
S6	141 912 zł	154 781 zł	-12 869 zł	7,16	6,29	0,87	dominująca	3 437,56 zł	3 683,10 zł	1 718,78 zł	7 366,19 zł
S7	144 898 zł	160 205 zł	-15 307 zł	7,12	6,30	0,82	dominująca	3 271,94 zł	3 505,65 zł	1 635,97 zł	7 011,29 zł
S8	144 350 zł	159 084 zł	-14 734 zł	8,01	7,08	0,93	dominująca	3 692,94 zł	3 956,72 zł	1 846,47 zł	7 913,44 zł
S9	144 613 zł	159 084 zł	-14 471 zł	7,12	6,28	0,84	dominująca	2 552,97 zł	2 735,32 zł	1 276,48 zł	5 470,64 zł
S10	██████	159 084 zł	██████	7,12	6,28	0,84	██████	██████	██████	██████	██████
S11	██████	159 084 zł	██████	7,12	6,28	0,84	██████	██████	██████	██████	██████
S12	██████	159 084 zł	██████	7,12	6,28	0,84	██████	██████	██████	██████	██████

W przypadku braku uwzględnienia RSS wpływ poszczególnych scenariuszy na wyniki analizy był analogiczny jak w wariantcie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 11.4.1.1). W każdym wariantcie analizy scenariuszowej, dodanie produktu Jardiance do standardowej farmakoterapii PChN pozostawało strategią dominującą, tj. terapia EMPA + SoC wiązała się z wyższym efektem i niższym kosztem od stosowania wyłącznie SoC. Zakres dodatkowych efektów zdrowotnych wahał się od 0,13 do 1,27 QALY, a oszczędności: 4,9-55,0 tys. zł (PPP+P) i 6,0-55,9 tys. zł (PPP).

11.5 Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności

Głównym celem analizy probabilistycznej jest zbadanie czułości modelu na niepewności dotyczące przyjętych w analizie wartości parametrów wejściowych, w szczególności ustalenie czy zmiany wyniku modelu mają charakter ciągły względem zmian wartości parametrów wejściowych (mała zmiana parametru prowadzi do małej zmiany wyników) oraz zbadanie zakresu zmienności oszacowań efektów zdrowotnych.

11.5.1 Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS)

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (wartości średnie o odchylenia standardowe kosztów i efektów oraz punktowe oszacowania wskaźników ICUR i ICER) z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (PPP+P) z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka dla Jardiance.

Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

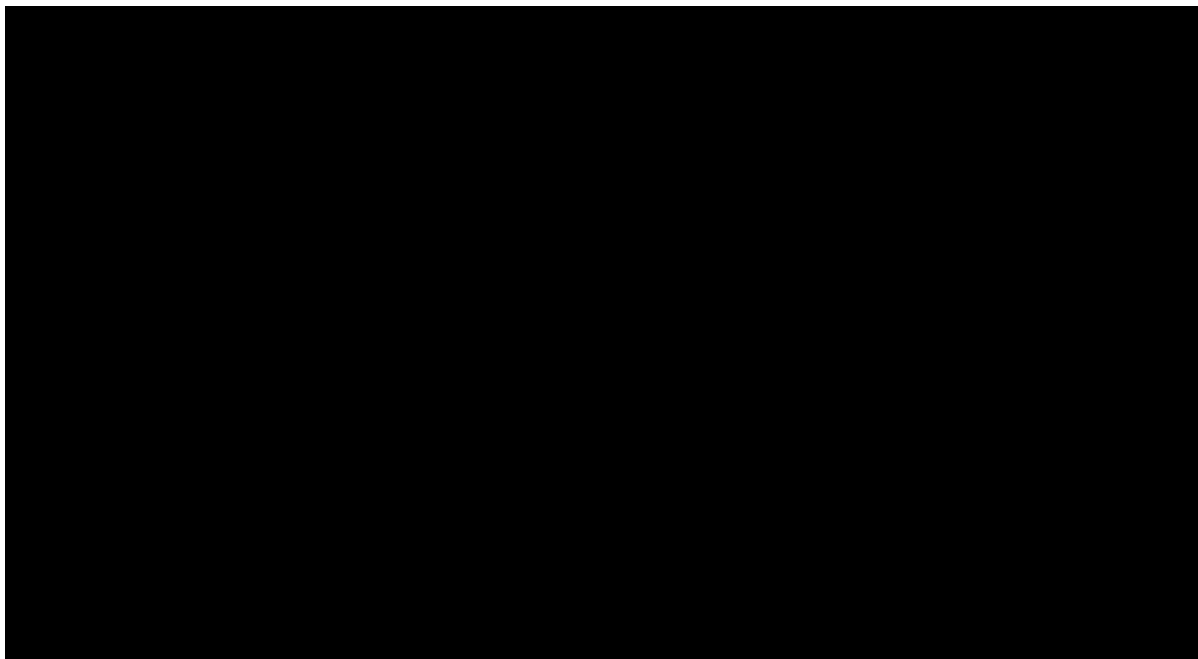
Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)			
LY; średnia (SE)	9,15 (0,12)	8,21 (0,07)	0,94 (0,14)
QALY; średnia (SE)	6,82 (0,27)	6,03 (0,25)	0,79 (0,38)
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC			
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC			

Średnie koszty i wyniki zdrowotne w analizie probabilistycznej odbiegają nieco od oszacowania podstawowego, co może być związane z faktem, że w PSA ograniczono – z uwagi na czasochłonność obliczeń – liczbę mikrosymulacji do 250, zwiększając tym samym wariację. Niemniej jednak, w obu analizach oceniana technologia jest strategią dominującą; por. Rozdział 11.2.1).

Niepewność wyników modelu zobrazowano poniżej za pomocą wykresu rozrzutu (*scatterplot*), w którym każdy punkt umieszczony w płaszczyźnie koszt – użyteczność przedstawia różnicę całkowitych kosztów oraz różnicę wyników zdrowotnych (QALY) między strategiami z zastosowaniem i bez zastosowania empagliflozyny, uzyskaną w pojedynczej próbie symulacji Monte Carlo. Dodatkowo wartości na wykresie oznaczają wyższy koszt całkowity (oś rzędnych) oraz wyższy efekt zdrowotny (oś odciętych) strategii

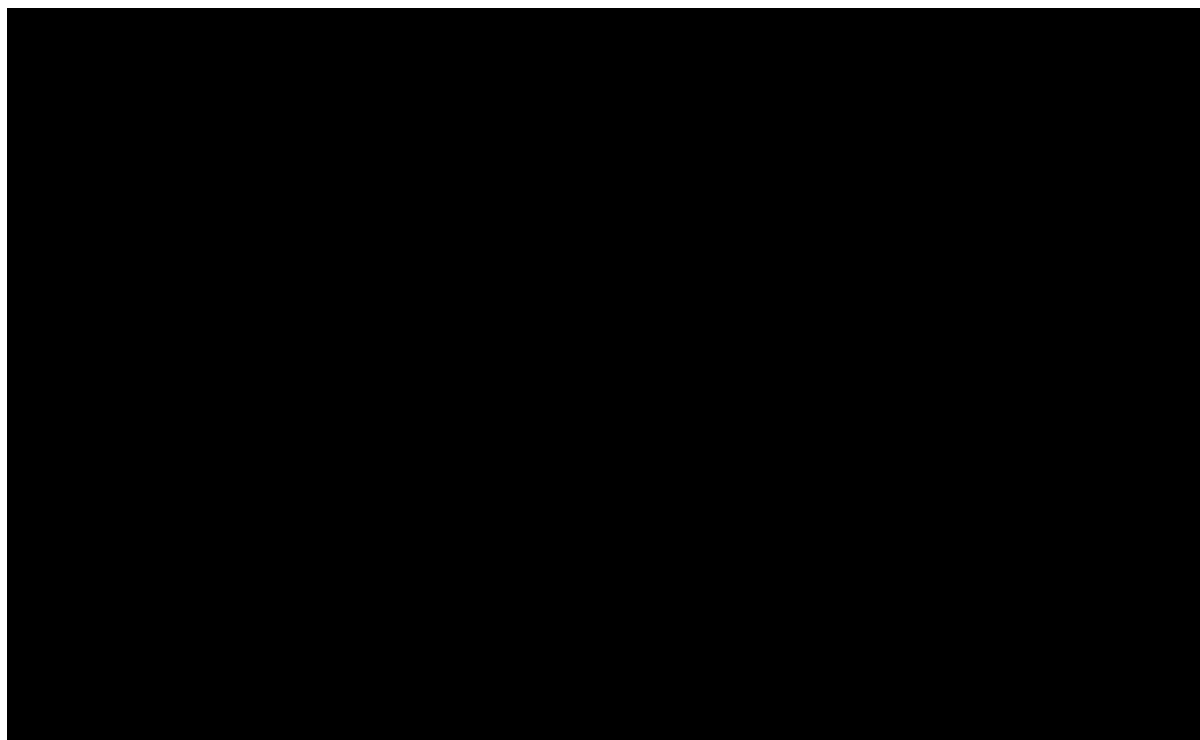
z zastosowaniem Jardiance. Zaznaczona elipsa wyznacza 95% CI dla inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności.

Wykres 7. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem empagliflozyny, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 8. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.



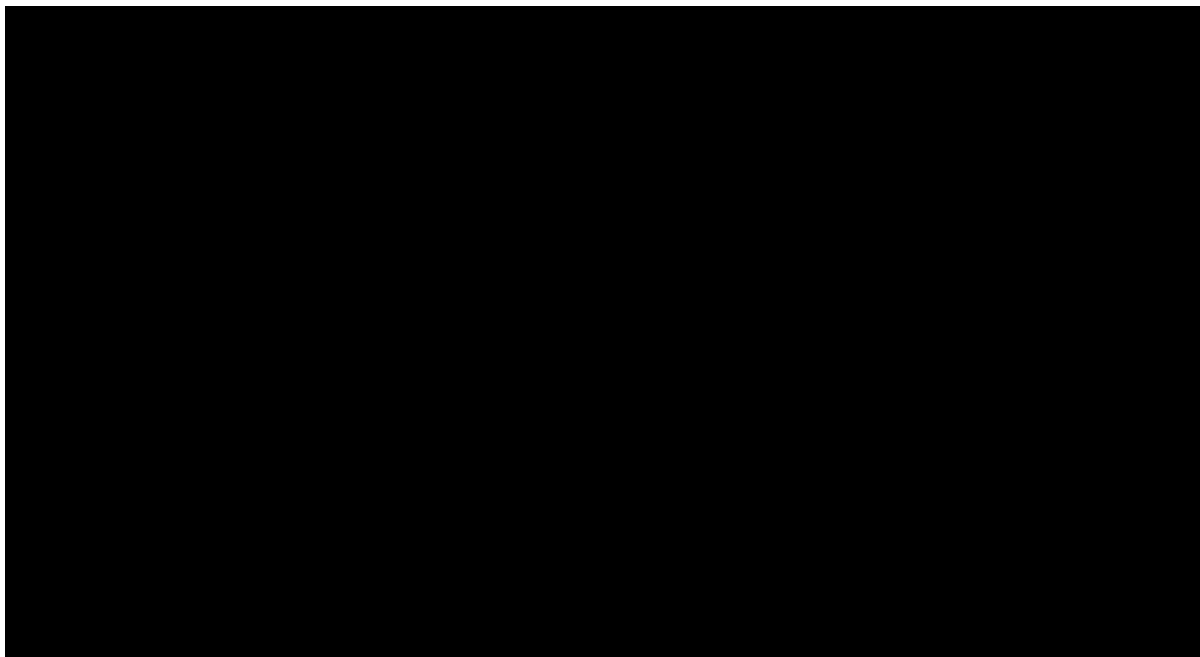
Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance do SoC jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wynosi [czarna kropka] z perspektywy wspólnej, pod warunkiem realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przedstawia Tabela 52 oraz Wykres 9 i Wykres 10.

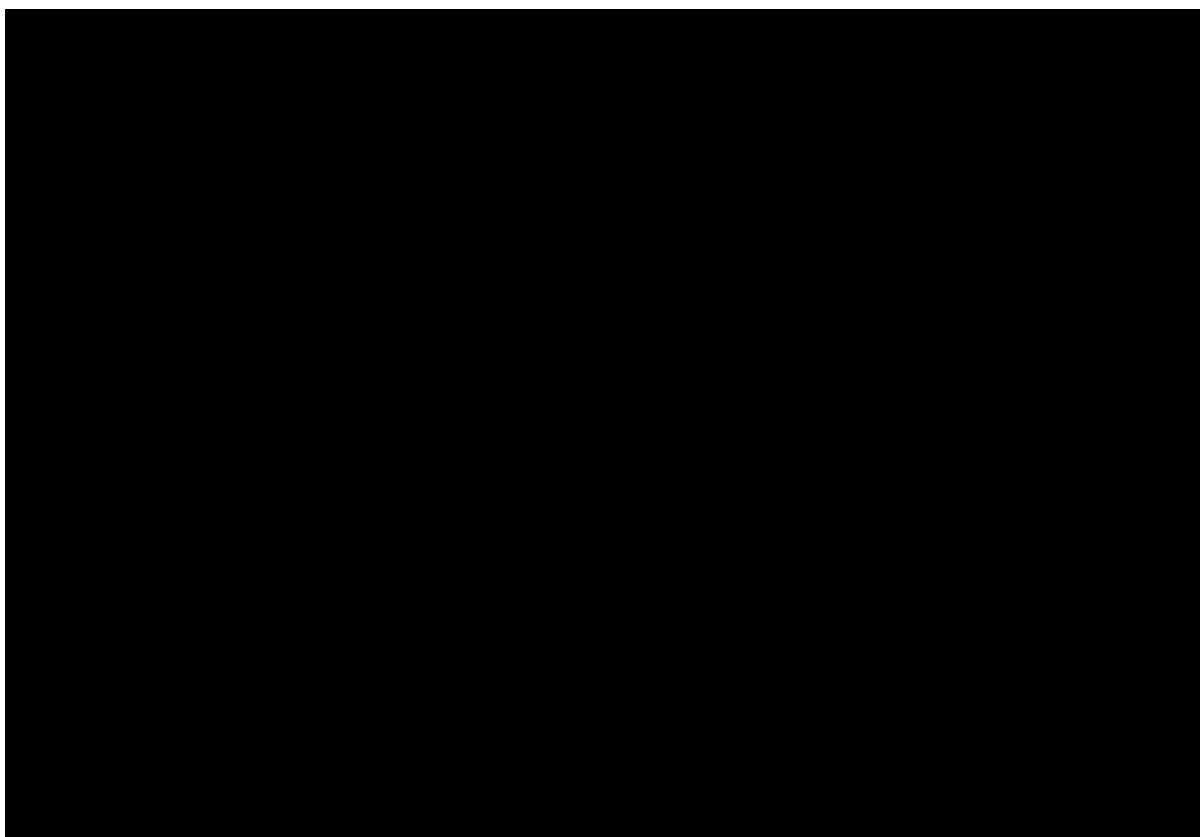
Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]
LY; średnia (SE)	9,15 (0,12)	8,22 (0,07)	0,93 (0,14)
QALY; średnia (SE)	6,80 (0,25)	6,04 (0,27)	0,76 (0,40)
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC	[czarna kropka]		
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC	[czarna kropka]		

Wykres 9. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, z uwzględnieniem RSS.



Wykres 10. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP, z uwzględnieniem RSS.



Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance do SoC jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wynosi ■■■- z perspektywy płatnika publicznego, pod warunkiem realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

11.5.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

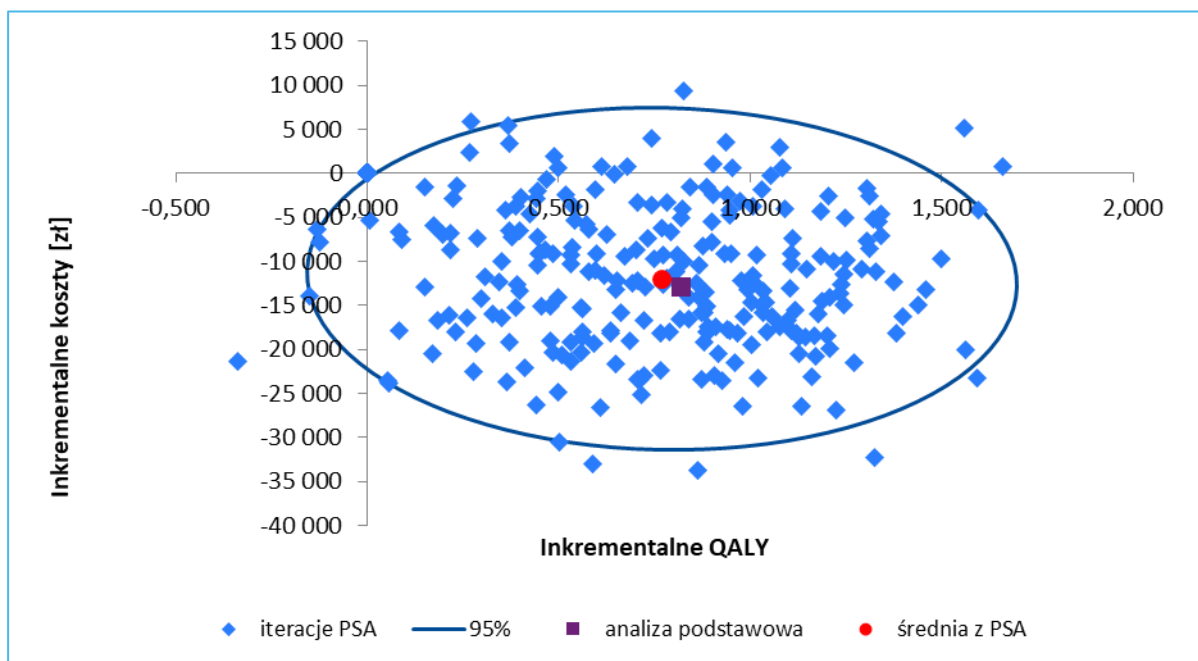
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta, bez uwzględnienia RSS dla produktu Jardiance.

Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)	128 726 zł (4 358 zł)	140 725 zł (6 649 zł)	-11 999 zł (7 952 zł)
LY; średnia (SE)	9,14 (0,13)	8,22 (0,07)	0,93 (0,15)
QALY; średnia (SE)	6,81 (0,29)	6,04 (0,26)	0,77 (0,38)
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICER<0)		
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)		

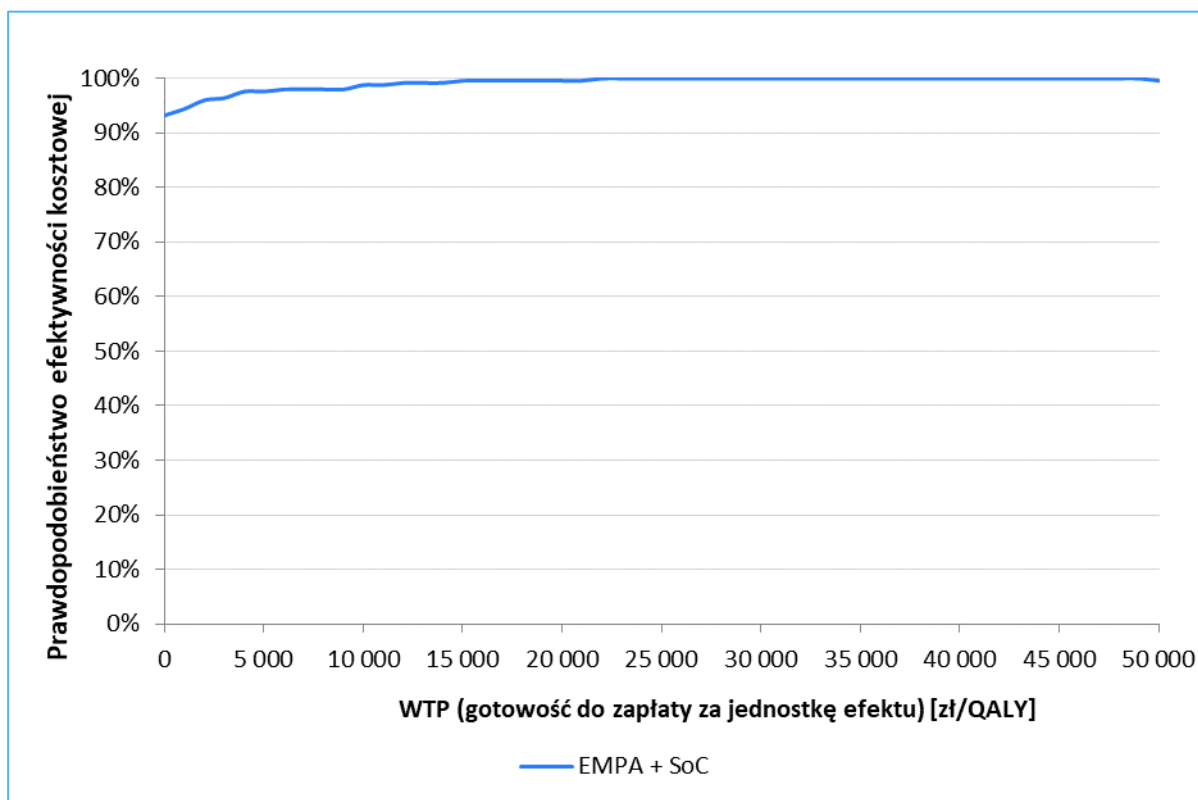
Podobnie jak w analizie podstawowej (por. Rozdział 11.2.2), dodanie empagliflozyny do SoC jest strategią dominującą, tj. o niższym koszcie i wyższym efekcie zdrowotnej od zastosowania wyłącznie SoC.

Wykres 11. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono na poniższym wykresie w postaci krzywej akceptowalności, wyrażającej prawdopodobieństwo kosztowej efektywności strategii z zastosowaniem empagliflozyny, jako funkcję gotowości płatnika do zapłaty za jednostkę efektu zdrowotnego (QALY). Prawdopodobieństwo w danym punkcie krzywej obliczono jako odsetek prób symulacji PSA, dla których obliczony ICUR nie przekraczał zadanej wartości gotowości do płacenia (WTP).

Wykres 12. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.



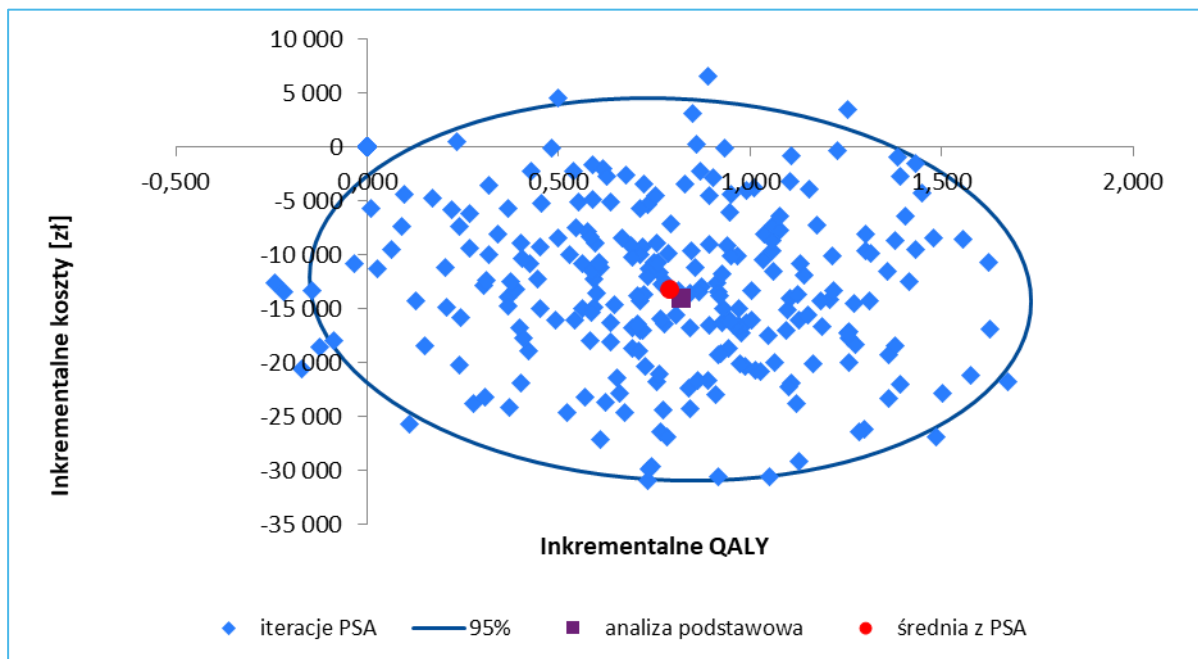
Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance do SoC jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wynosi 98% z perspektywy wspólnej, bez instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka przedstawia Tabela 54 oraz Wykres 13 i Wykres 14.

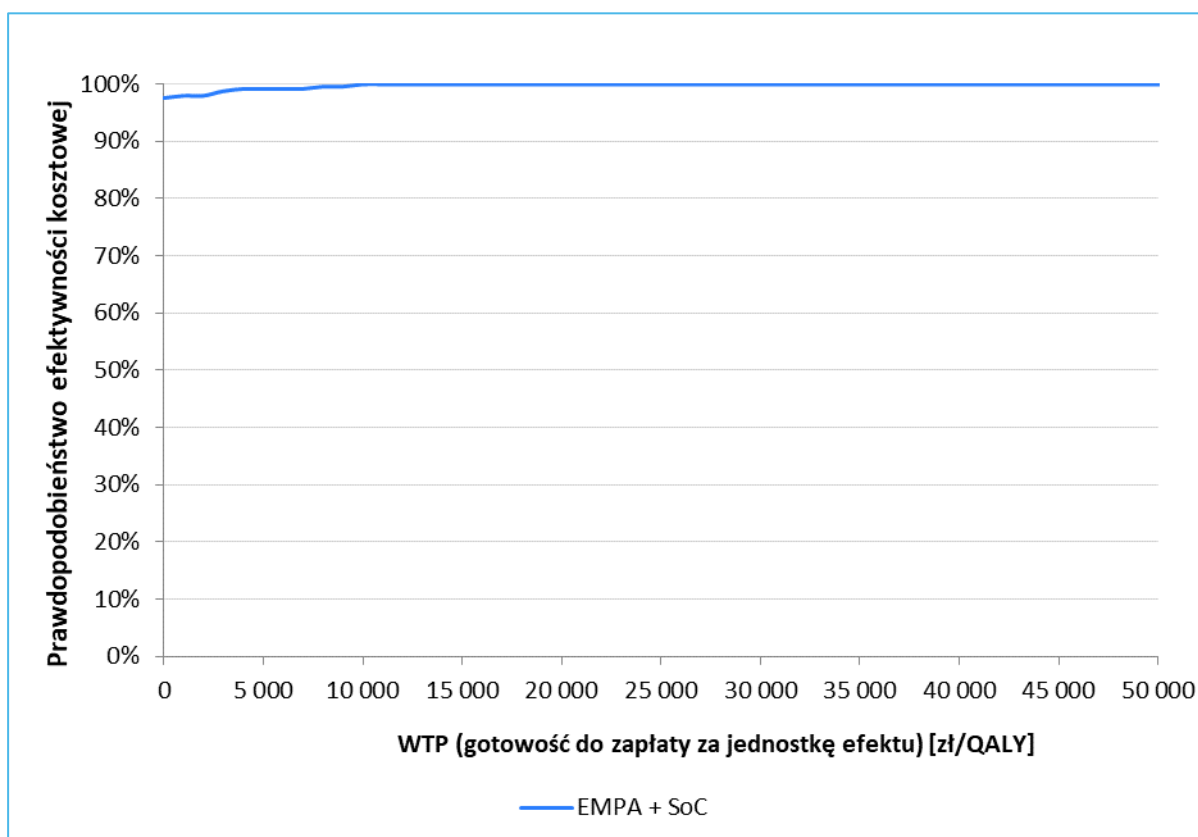
Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)	126 767 zł (4 464 zł)	140 010 zł (5 696 zł)	-13 244 zł (7 256 zł)
LY; średnia (SE)	9,15 (0,12)	8,21 (0,06)	0,93 (0,14)
QALY; średnia (SE)	6,81 (0,28)	6,02 (0,26)	0,79 (0,39)
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICER<0)		
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)		

Wykres 13. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, bez uwzględnienia RSS.



Wykres 14. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP, bez uwzględnienia RSS.



Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance do SoC jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (190 380 zł/QALY), wynosi 98% z perspektywy płatnika publicznego, bez instrumentu dzielenia ryzyka.

12 Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia modelu ekonomicznego empagliflozyny przedstawiono w poniższych punktach:

- Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii pochodzą z badania rejestracyjnego *EMPA-KIDNEY*, włączonego do analizy klinicznej produktu Jardiance. W związku z tym ograniczenia badania, przedstawione w *AKL Jardiance PChN 2024*, odnoszą się również pośrednio do wyników analizy ekonomicznej. W szczególności, ze względu na względnie krótki okres obserwacji w badaniu RCT, założenie dotyczące utrzymywania się efektu klinicznego poza horyzontem badania wiąże się z niepewnością.
- Modele oparte na mikrosymulacji charakteryzują się wysoką złożonością numeryczną i obliczeniową, a wykorzystane narzędzie kalkulacyjne (MS Excel) ma ograniczenia związane z czasem wykonywania obliczeń, przez co nie było możliwe wykonanie złożonych scenariuszy z dużą liczbą symulacji (indywidualnych pacjentów).

13 Dyskusja

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii. Z uwagi na aktualną refundację empagliflozyny we wskazaniu „Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii” (*MZ 17/06/2024*), *de facto* w niniejszej analizie wnioskowane jest rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej empagliflozyny o chorych: z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m²

bez albuminurii lub białkomoczu, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (w porównaniu z SoC), z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, adaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia. Model ten wykorzystano uprzednio we wcześniejszym wniosku o objęcie refundacją produktu Jardiance we wskazaniu leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii (*AE Jardiance PChN 2023*). Struktura i założenia modelu zostały pozytywnie zweryfikowane przez Agencję (*AWA Jardiance PChN 2023*).

Analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym, z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P). W oparciu o przeprowadzoną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*) zdefiniowano kontekst kliniczny, posługując się schematem PICO. Ponieważ empagliflozyna stanowi terapię dodaną do standardowej terapii PChN, w związku z tym za odpowiedni komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto kontynuację dotychczasowej farmakoterapii (SoC).

Głównymi wynikami analizy były inkrementalne koszty oraz efekty zdrowotne, wyrażone w latach życia skorygowanych o jakość (QALY), które wyznaczono przy pomocy modelowania przeżycia pacjenta w dożywotnym horyzoncie czasowym. Model ekonomiczny, w oparciu o który wyznaczono powyższe wartości miał strukturę symulacji zdarzeń dyskretnych. W odróżnieniu od standardowych modeli wykorzystujących technikę symulacji kohortowej, modele symulacji indywidualnej (mikrosymulacji przeprowadzonej z poziomu pacjenta) uwzględniają wpływ różnic w charakterystyce poszczególnych pacjentów na wyniki zdrowotne i koszty leczenia.

Przy założeniach analizy podstawowej, strategia polegająca na dodaniu empagliflozyny do SoC jest wysoce kosztowo-efektywna (strategia dominująca, tj. mniej kosztowna i bardziej skuteczna od komparatora), [REDACTED]. Zastosowanie produktu Jardiance prowadzi do znaczącego wydłużenia czasu przeżycia: całkowitego (dodatkowy

efekt dyskontowany: 1,04 LYG) i skorygowanego o jakość (dodatkowy efekt dyskontowany: 0,84 QALY). Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdziły kosztową efektywność empagliflozyny –

Postępowanie lecznicze u chorych na PChN jest złożone i wielodyscyplinarne. Celem terapii jest spowolnienie progresji, zmniejszenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, nerkowych i innych oraz leczenie powikłań i chorób współistniejących. PChN i jej powikłania stanowią złożony problem zdrowotny obejmujący szereg obszarów terapeutycznych. Większość istniejących modeli uwzględnia jedynie część konsekwencji zdrowotnych choroby, ograniczając się najczęściej do wybranych epizodów CVD i cukrzycy jako czynnika ryzyka. W wykorzystanym modelu uwzględniono pełniejszy wymiar PChN, z wieloma czynnikami ryzyka oraz występowaniem licznych zdarzeń, powikłań i chorób towarzyszących. Model oparty na ewolucji kluczowych czynników ryzyka miał na celu prognozowanie ryzyka progresji PChN do ESKD, ryzyka wystąpienia AKI, ryzyka powikłań (np. CVD, zakażenia, niedokrwistość, powikłania kostne) i ryzyka zgonu. Czynniki ryzyka wykorzystywane w tym modelu obejmują między innymi eGFR, uACR, HbA1c, ciśnienie krwi, lipidy i BMI.

Wykorzystanie danych z różnych grup badawczych i publikacji zwiększyło złożoność modelu. Wyniki z różnych źródeł nie zawsze były spójne, co było najczęściej spowodowane heterogenicznością badanych populacji, a także niekompletnością w raportowaniu wyników (np. brak danych uACR w wielu kohortach). Podsumowując, model ekonomiczny empagliflozyny został skonstruowany w oparciu o najlepsze możliwe dane i założenia, jednak jak każdy model ma pewne ograniczenia, które podsumowano w Rozdziale 12 (str. 131).

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu (zob. Rozdział 15.2). W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 8 analiz ekonomicznych, w tym 4 abstrakty konferencyjne (*Chatterjee 2023, Di Costanzo 2023, Fens 2023, Reifsnider 2020*) oraz 3 pełne publikacje (*Ramos 2024, Reifsnider 2022, Varghese 2024*), a także jedną pełną publikację zawierającą analizę rocznych kosztów terapii flozynami (EMPA vs DAPA; *Alnsasra 2023*). Analizy *Reifsnider*

2020 i *Reifsnider 2022* oparto na wynikach próby klinicznej *EMPA-REG OUTCOME*, w podgrupie pacjentów z cukrzycą typu drugiego oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek, tj. w populacji zbliżonej do wnioskowanej w niniejszej analizie. Ocenę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł odpowiednio 18 085 \$/QALY i 25 974 \$/QALY i znajdował się poniżej progu opłacalności ustalonego na 50 000-150 000 \$/QALY. Autorzy *Alnsasra 2023* przeprowadzili oszacowanie rocznych kosztów leczenia, mających zapobiec jednemu zdarzeniu z analizowanych głównych punktów końcowych, tj. zdarzeń nerkowych lub sercowo-naczyniowych, ocenianych w badaniach klinicznych dla empagliflozyny (*EMPA-KIDNEY*) i dapagliflozyny (*DAPA-CKD*). Oszacowane wyniki kosztowe dla obu leków były zbliżone: 209 664 \$ dla empagliflozyny oraz 201 911 \$ dla dapagliflozyny. W pracach *Chatterjee 2023*, *Di Costanzo 2023*, *Fens 2023*, *Ramos 2024* oraz *Varghese 2024* analizę przeprowadzono w oparciu o model PChN oparty o mikrosymulacje, który śledzi ewolucję czynników ryzyka PChN i ich wpływ na wyniki zdrowotne. Analiza dotyczyła pacjentów odpowiednio w: Stanach Zjednoczonych (*Chatterjee 2023*), Włoszech (*Di Costanzo 2023*), Niderlandach (*Fens 2023*), Wielkiej Brytanii (*Ramos 2024*), Malezji, Tajlandii oraz Wietnamu (*Varghese 2024*). Ocenę oparto na wynikach badania klinicznego *EMPA-KIDNEY*. Według wyników *Chatterjee 2023* oraz *Varghese 2024* (ocena wśród pacjentów w Wietnamie) dodanie leczenia empagliflozyną do SoC jest terapią kosztowo-efektywną względem wyłącznie SoC z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analiz *Di Costanzo 2023*, *Fens 2023*, *Ramos 2024* oraz *Varghese 2024* (ocena wśród pacjentów w Malezji i Tajlandii) wskazują, że zastosowanie empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego jest strategią dominującą nad zastosowaniem wyłącznie SoC.

Dodatkowo w ramach przeglądu zasobów internetowych serwisów agencji HTA odnaleziono 4 dokumenty zawierające ocenę farmakoekonomiczną leku Jardiance w rozważanym wskazaniu przewlekłej choroby nerek: *IQWIG 2023/G-BA 2023* (zestawienie rocznych kosztów terapii empagliflozyną), a także *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024* (analiza kosztów-użyteczności EMPA+SoC względem SoC oraz ocena kosztów terapii vs DAPA). W analizie *IQWIG 2023/G-BA 2023* roczne koszty terapii empagliflozyną oszacowano na 803,84 € w przeliczeniu na jednego pacjenta (wynik dotyczy wyłącznie kosztów lekowych, dane dostarczone przez firmę). W dokumentach *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024*. W analizach *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024*) oszacowano, że zastosowanie empagliflozyny jako terapii dodanej do SoC będzie wiązało się ze zmniejszeniem kosztów leczenia PChN w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz wzrostem QALY, uznając tym samym terapię EMPA+SoC jest strategią dominującą nad zastosowaniem jedynie terapii standardowej. W raporcie *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* zamieszczono wyniki analizy dotyczące kosztów terapii empagliflozyną, jednakże zaznaczono, że wskaźnik ICUR obliczono

jako dominujący. W przeprowadzonym porównaniu kosztów empagliflozyny i dapagliflozyny jako terapii dodanych do leczenia standardowego, w analizach *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024* określono, że koszty terapii z zastosowaniem obu interwencji są jednakowe.

14 Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance w terapii dodanej do standardowego leczenia przewlekłej choroby nerek, jest [REDAKTOWANE] niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance.

[REDAKTOWANE]. Przewlekła choroba nerek, będąca jedną ze składowych chorób sercowo-nerkowo-metabolicznych to znaczący problem dla zdrowia publicznego, będący przyczyną poważnego obciążenia klinicznego i ekonomicznego. Prognozy wskazują, że zapadalność na PChN systematycznie rośnie, do czego mogą przyczyniać się zwiększone rozpowszechnienie chorób podstawowych leżących u jej podłoża (np. cukrzyca) czy starzenie się społeczeństwa. Objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance we wskazaniu leczenia przewlekłej choroby nerek poza konsekwencjami stricte finansowymi umożliwi objęcie efektywnym leczeniem nefroprotekcijnym pacjentów z PChN już na wczesnym etapie choroby, przed wystąpieniem umiarkowanego lub znacznego zwiększenia albuminurii, co jest uzasadnione zarówno ze względów klinicznych – pozwoli to spowolnienie ubytku eGFR i progresji albuminurii, a w dalszej perspektywie – zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych, jak i ekonomicznych – przyczyni się do spadku liczby hospitalizacji oraz opóźnienia momentu rozpoczęcia wysoce kosztocionnego leczenia nerkozastępczego czy konieczności opieki nad pacjentem po przeszczepieniu.

15 Załączniki

15.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 55. Wkład autorów w opracowanie raportu.

Autor	Wkład w opracowanie raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

15.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*), jako element walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczny przegląd badań ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego

15.2.1 Metodyka

15.2.1.1 Cel

Systematyczny przegląd badań ekonomicznych został wykonany w celu identyfikacji technik analitycznych stosowanych w analizowanym problemie zdrowotnym oraz porównanie wyników niniejszego opracowania z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

15.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

W tabeli poniżej zamieszczono predefiniowane kryteria włączenia oraz wykluczenia z przeglądu systematycznego analizowanych publikacji.

Tabela 56. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Zakres kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na przewlekłą chorobę nerek	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy Jardiance	Inna niż określona w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Metodyka	Raporty HTA oraz analizy ekonomiczne (np. kosztów-efektywności, kosztów-użyteczności, kosztów-korzyści lub minimalizacji kosztów), opublikowane w postaci pełnych tekstów; do analizy włączano publikacje w języku polskim, angielskim i niemieckim	Niezgodna z kryteriami włączenia

15.2.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

Przeprowadzone zostało wyszukiwanie oraz analiza tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów publikacji, pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do analizy.

Wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i analiz ekonomicznych przeprowadzono **22 sierpnia 2024 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *PubMed* oraz *Cochrane Library*.

W przeprowadzonej uprzednio analizie dla Jardiance we wskazaniu leczenia PChN wykonano przegląd opracowań ekonomicznych, jednak ze względu na kryterium włączenia dotyczące interwencji (Produkt leczniczy Jardiance [empagliflozyna], 28 tabl. a 10 mg; *AE Jardiance PChN 2023*), które stanowiłoby ograniczenie względem aktualnego wnioskowania (tj. Jardiance w leczeniu PChN w prezentacjach 28 tabl. a 10 mg, 30 tabl. a 10 mg, 14 tabl. a 10 mg, 60 tabl. a 10 mg), wykonano ponowne przeszukanie.

Wyszukiwanie opracowań ekonomicznych zostało przeprowadzone zgodnie z odpowiednio zaprojektowaną strategią wyszukiwania o wysokiej czułości (słowa kluczowe dla interwencji i wskazania), przedstawioną w tabelach poniżej.

Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej choroby nerek – PubMed.

Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	1 233 124
#2	Empagliflozin OR Jardiance	3 422
#3	#1 AND #2	192
#4	chronic kidney disease OR CKD	219 492
#5	#3 AND #4	11

Tabela 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej choroby nerek – Cochrane Library.

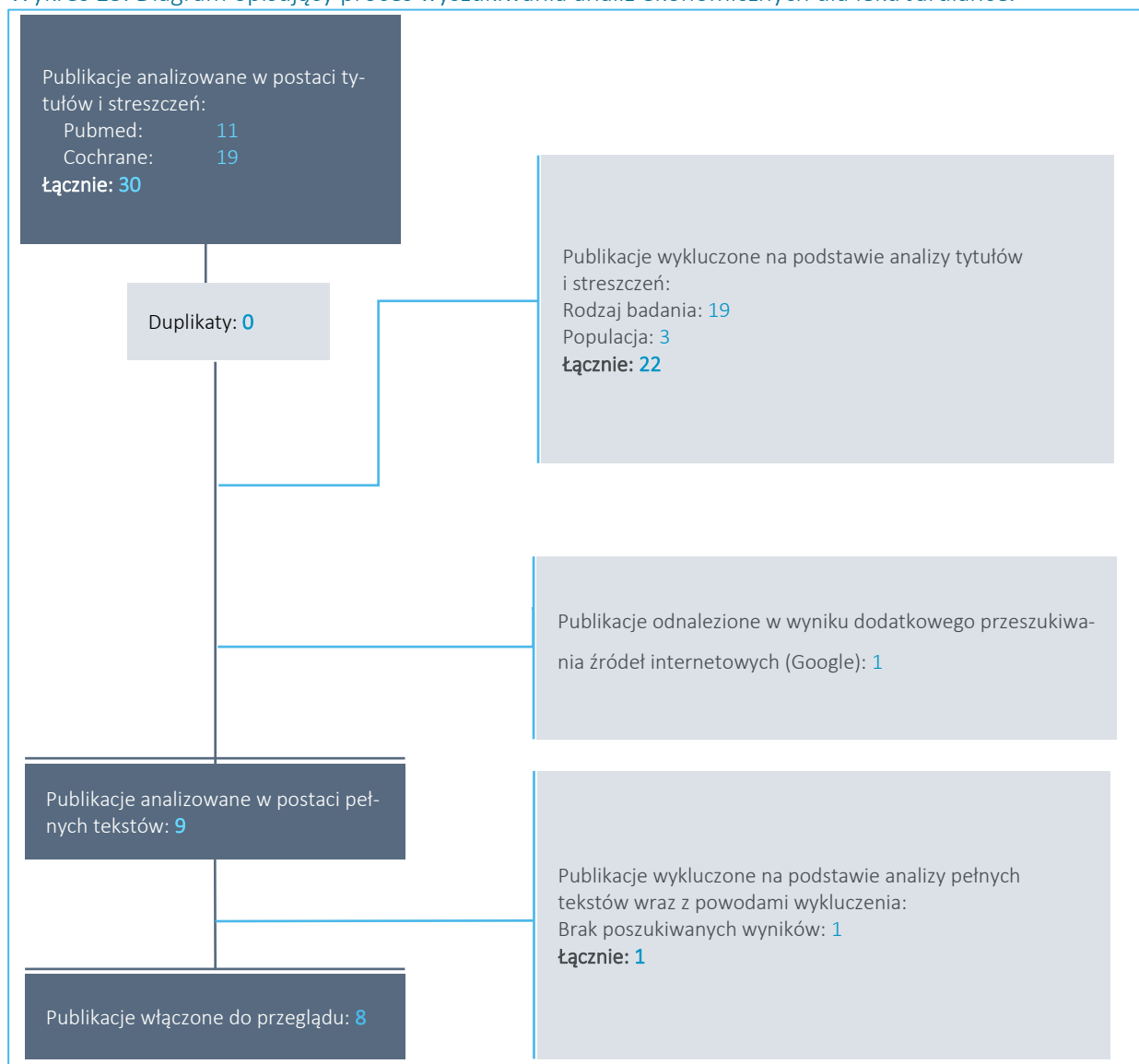
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	112 488
#2	Empagliflozin OR Jardiance	2 095
#3	#1 AND #2	77
#4	chronic kidney disease OR CKD	20 013
#5	#3 AND #4	19

W strategii wyszukiwania nie zostały wprowadzone ograniczenia czasowe. Do analizy włączano publikacje w językach: polskim, angielskim oraz niemieckim.

15.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 30 publikacji. Odnalezione doniesienia naukowe zostały przeanalizowane na poziomie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów.

Wykres 15. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance.



W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania i selekcji na podstawie predefiniowanych kryteriów, do przeglądu analiz ekonomicznych włączono 8 analiz ekonomicznych – podsumowanie metodyki oraz uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Alnsasra</i> 2023	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na PChN; ▪ Sposób modelowania:- ▪ Typ analizy: analiza kosztów rocznych; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; ▪ Horyzont: b.d.; ▪ Dyskontowanie: b.d.; ▪ Użyteczności:- ▪ Źródło danych klinicznych: badania RCT <i>EMPA-KIDNEY</i> i <i>DAPA-CKD</i>¹; ▪ Próg opłacalności: b.d. 	EMPA+SoC vs DAPA+SoC	<p>CNT (EMPA vs DAPA): 209 664 \$ vs 201 911 \$</p> <p>Roczne koszty lekowe: 4 992 \$ vs 4 807 \$</p> <p>aNNT: 42 vs 42</p>
<i>Chatterjee</i> 2023	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na PChN; ▪ Sposób modelowania: model wykorzystujący mikrosymulacje i stany zdrowotne modelu Markowa; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnik publiczny oraz ubezpieczenie komercyjne, koszty w \$; ▪ Horyzont: dożywotni; ▪ Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty); ▪ Użyteczności: badanie RCT <i>EMPA-KIDNEY</i> oraz przegląd literatury (brak szczegółowych źródeł); ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-KIDNEY</i>; ▪ Próg opłacalności: 150 000 \$/QALY 	EMPA+SoC vs SoC	<p>Płatnik publiczny: <u>ICUR: EMPA kosztowo-efektywna</u></p> <p>Ubezpieczenie komercyjne <u>ICUR: dominujący</u></p>
<i>Di Costanzo</i> 2023	Włochy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na PChN stadium II-IV; ▪ Sposób modelowania: model wykorzystujący mikrosymulacje i stany zdrowotne modelu Markowa; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnik publiczny, b.d. ad. kosztów; ▪ Horyzont: dożywotni; ▪ Dyskontowanie: b.d.; ▪ Użyteczności: dane z opublikowanej literatury (brak szczegółowych źródeł); ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-KIDNEY</i>; ▪ Próg opłacalności: b.d. 	EMPA+SoC vs SoC	<u>ICUR: dominujący</u>

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Fens 2023</i>	Niderlandy	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na PChN; ▪ Sposób modelowania: model wykorzystujący mikrosymulacje i stany zdrowotne modelu Markowa; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnik publiczny, koszty w €; ▪ Horyzont: dożywotni; ▪ Dyskontowanie: b.d.; ▪ Użyteczności: dane z opublikowanej literatury oraz źródła krajowe (brak szczegółowych źródeł); ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-KIDNEY</i>; ▪ Próg opłacalności: 50 000 €/QALY 	EMPA+SoC vs SoC	<p><u>ICUR: dominujący</u></p> <p>Δ koszty: -124 202 €</p> <p>Δ QALY: 0,84</p> <p>Δ LY: 1,04</p>
<i>Ramos 2024</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na PChN; ▪ Sposób modelowania: model PChN oparty o mikrosymulacje; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £; ▪ Horyzont: dożywotni (50 lat); ▪ Dyskontowanie: 3,5% (koszty i efekty); ▪ Użyteczności: analizy <i>Jesky 2016², Clarke 2002³, Beaudet 2014⁴, Sullivan 2016⁵, Bagust & Beale 2005⁶, NICE TA780⁷, Liem 2008⁸, TA775⁹, Peasgood 2016¹⁰</i> oraz panel <i>MEPS 2000-2003¹¹</i>; ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-KIDNEY</i>; ▪ Próg opłacalności: testowano 20 000 £/QALY oraz 30 000 £/QALY 	EMPA+SoC vs PBO+SoC	<p><u>ICUR: dominujący</u></p> <p>Δ koszty: -6,019 £</p> <p>Δ QALY: 1,14</p> <p>Δ LY: 1,33</p>
<i>Reifsnider 2020</i>	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą PChN (podgrupa z badania <i>EMPA-REG OUTCOME¹²</i>); ▪ Sposób modelowania: symulacje metodą zdarzeń dyskretnych; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; ▪ Horyzont: dożywotni; ▪ Dyskontowanie: b.d.; ▪ Użyteczności: dane z opublikowanej literatury (brak szczegółów ad. źródeł); ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-REG OUTCOME¹²</i>; ▪ Próg opłacalności: b.d. 	EMPA+SoC vs SoC	<p><u>ICUR: 18 085 \$/QALY</u></p> <p>Δ QALY: 0,7</p> <p>Δ LY: 1,4</p>

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
Reifsnider 2022	Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na T2DM ze współistniejącą PChN (podgrupa z badania <i>EMPA-REG OUTCOME</i>³); ▪ Sposób modelowania: symulacje metodą zdarzeń dyskretnych; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$; ▪ Horyzont: dożywotni; ▪ Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty); ▪ Użyteczności: analiza <i>Sullivan 2016</i>⁵; ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-REG OUTCOME</i>¹²; ▪ Próg opłacalności: b.d. 	EMPA+SoC vs SoC	<p><u>ICUR: 25 974 \$/QALY.</u></p> <p>Δ QALY: 0,67 Δ LY: 1,27</p>
Varghese 2024	Malezja, Tajlandia, Wietnam	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: chorzy na PChN; ▪ Sposób modelowania: model PChN oparty o mikrosymulacje; ▪ Typ analizy: CUA; ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w MYR (Malezja), THB (Tajlandia), VND (Wietnam); ▪ Horyzont: dożywotni (50 lat); ▪ Dyskontowanie: 3% (koszty i efekty); ▪ Użyteczności: analizy <i>Jesky 2016</i>², <i>Liem 2008</i>⁸, <i>Lee 2005</i>¹³, <i>TA775</i>⁹, <i>Clarke 2002</i>³, <i>Beaudet 2014</i>⁴, <i>Sullivan 2016</i>⁵, <i>Bagust & Beale 2005</i>⁶, <i>Pearsgood 2016</i>¹⁰, <i>NICE TA780</i>⁷; ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-KIDNEY</i>; ▪ Próg opłacalności: 52 689 MYR/QALY (11 307 \$/QALY), 160 000 THB/QALY (4 535 \$/QALY), 96 890 026 VND/QALY (4 000 \$/QALY) 	EMPA+SoC vs PBO+SoC	Malezja
				<p><u>ICUR: dominujący</u></p> <p>Δ koszty: -4 049,01 MYR Δ QALY: 1,038 Δ LY: 1,282</p>
				Tajlandia
				<p><u>ICUR: dominujący</u></p> <p>Δ koszty: -18 330,68 THB Δ QALY: 1,072 Δ LY: 1,327</p>
				<p>Wietnam</p> <p><u>ICUR: EMPA kosztowo-efektywna</u></p> <p>Δ koszty: 82 181 757 VND Δ QALY: 1,056 Δ LY: 1,306</p>

- 1 publikacja: *Heerspink 2020*; Heerspink, H. J. L., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., et al. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 383 (15), 1436–1446. doi:10.1056/nejmoa2024816;
- 2 Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, et al. Health-related quality of life impacts mortality but not progression to end-stage renal disease in pre-dialysis chronic kidney disease: a prospective observational study. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165675. doi: 10.1371/journal.pone.0165675;
- 3 Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002;22(4):340-349. doi: 10.1177/0272989X0202200412;
- 4 Beaudet A, Clegg J, Thuresson P-O, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* 2014;17(4):462-470. doi: 10.1016/j.jval.2017.12.019;
- 5 Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D scores for diabetes-related comorbidities. *Value Health.* 2016;19(8):1002-1008. doi: 10.1016/j.jval.2016.05.018;
- 6 Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ.* 2005;14(3):217-230. doi: 10.1002/hec.910;
- 7 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA780-Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma 2021 [cited 2023 Nov 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta780/documents/committee-papers>;
- 8 Liem YS, Bosch JL, Hunink MM. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2008;11(4):733-741. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00308.x;
- 9 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). TA775-Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 29]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta775/documents/committee-papers>;

- 10 Peasgood T, Brennan A, Mansell P, et al. The impact of diabetes-related complications on preference-based measures of health-related quality of life in adults with type 1 diabetes. *Med Decis Making*. 2016;36(8):1020-1033. doi: 10.1177/0272989X16658660;
 - 11 Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-804. doi: 10.1177/0272989X11401031;
 - 12 publikacja: *Zinman 2015*; Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22):2117-2128;
 - 13 Lee AJ, Morgan CL, Conway P, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(11):1777-1783. doi: 10.1185/030079905X65277;
- aNNT (z ang. *annualized number needed to treat*) – roczna liczba chorych wymagających leczenia;
CNT (z ang. *cost needed to treat*) – koszt leczenia, mający zapobiec jednemu zdarzeniu z analizowanych głównych punktów końcowych;
MEPS – *Medical Expenditure Panel Survey*.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano analizy kosztów-użyteczności empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego w porównaniu z samą terapią standardową, w tym 4 abstrakty konferencyjne (*Chatterjee 2023, Di Costanzo 2023, Fens 2023, Reifsnider 2020*) oraz 3 pełne publikacje (*Ramos 2024, Reifsnider 2022, Varghese 2024*), a także jedną pełną publikację zawierającą analizę rocznych kosztów terapii flozynami (EMPA vs DAPA; *Alnsasra 2023*).

Analizy *Reifsnider 2020* i *Reifsnider 2022* oparto na wynikach próby klinicznej *EMPA-REG OUTCOME*, w podgrupie pacjentów z cukrzycą typu drugiego oraz współistniejącą przewlekłą chorobą nerek, tj. w populacji zbliżonej do wnioskowanej w niniejszej analizie. Ocenę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w Stanach Zjednoczonych. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł odpowiednio 18 085 \$/QALY i 25 974 \$/QALY i znajdował się poniżej progu opłacalności ustalonego na 50 000-150 000 \$/QALY.

Autorzy *Alnsasra 2023* przeprowadzili oszacowanie rocznych kosztów leczenia, mających zapobiec jednemu zdarzeniu z analizowanych głównych punktów końcowych, tj. zdarzeń nerkowych lub sercowo-naczyniowych, ocenianych w badaniach klinicznych dla empagliflozyny (*EMPA-KIDNEY*) i dapagliflozyny (*DAPA-CKD*). Oszacowane wyniki kosztowe dla obu leków były zbliżone: 209 664 \$ dla empagliflozyny oraz 201 911 \$ dla dapagliflozyny.

W pracach *Chatterjee 2023, Di Costanzo 2023, Fens 2023, Ramos 2024* oraz *Varghese 2024* analizę przeprowadzono w oparciu o model PChN oparty o mikrosymulacje, który śledzi ewolucję czynników ryzyka PChN i ich wpływ na wyniki zdrowotne. Analiza dotyczyła pacjentów odpowiednio w: Stanach Zjednoczonych (*Chatterjee 2023*), Włoszech (*Di Costanzo 2023*), Niderlandach (*Fens 2023*), Wielkiej Brytanii (*Ramos 2024*), Malezji, Tajlandii oraz Wietnamu (*Varghese 2024*). Ocenę oparto na wynikach badania klinicznego *EMPA-KIDNEY*. Według wyników *Chatterjee 2023* oraz *Varghese 2024* (ocena wśród pacjentów w Wietnamie) dodanie leczenia empagliflozyną do SoC jest terapią kosztowo-efektywną względem wyłącznie SoC z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analiz *Di Costanzo 2023, Fens 2023, Ramos 2024* oraz *Varghese 2024* (ocena wśród pacjentów w Malezji i Tajlandii) wskazują, że zastosowanie

empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego jest strategią dominującą nad zastosowaniem wyłącznie SoC.

15.2.4 Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA

Uzupełniająco do systematycznego przeglądu badań ekonomicznych w bazach medycznych wykonano również poglądowy przegląd zasobów internetowych serwisów agencji HTA. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23 sierpnia 2024 roku. W celu wyszukiwania badań ekonomicznych przeszukano zagraniczne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu Jardiance w leczeniu chorych na T2DM, uwzględnione w ramach analizy problemu decyzyjnego (*APD Jardiance PChN 2024*):

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) / All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)*;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) / Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) / Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;
- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*.

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji odnaleziono 4 dokumenty zawierające ocenę farmakoekonomiczną leku Jardiance w rozważanym wskazaniu przewlekłej choroby nerek: raport *IQWiG 2023/G-BA 2023*, zawierający zestawienie rocznych kosztów terapii empagliflozyną, a także analizy *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024*, w których przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności empagliflozyny względem terapii standardowej oraz dodatkowo dokonano oceny kosztowej terapii EMPA względem leczenia dapagliflozyną. Najważniejsze wyniki podsumowano w poniższej tabeli.

Tabela 60. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik (analiza podstawowa)
<i>IQWiG 2023/G-BA 2023</i>	Niemcy	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: dorośli chorzy na PChN Typ analizy: zestawienie rocznych kosztów terapii 	-	Empagliflozyna: 803,84 €
<i>NICE 2023</i>	Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: dorośli chorzy na PChN (z lub bez T2DM), z szerokim zakresem eGFR (od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do 90 ml/min/1,73 m²) i różnym poziomem albuminurii Sposób modelowania: model PChN oparty o mikrosymulacje i stany zdrowotne modelu Markowa Typ analizy: CUA Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £ Horyzont czasowy: dożywotni (50 lat) Dyskontowanie: 3,5% (koszty i efekty) Użyteczności: badanie <i>RCT EMPA-KIDNEY</i> oraz publikacje odnalezione w wyniku PS: <i>Jesky 2016</i>, <i>Clarke 2002</i>, <i>Beaudet 2014</i>, <i>TA775 Sullivan 2016</i>, <i>Bagust & Beale 2005</i>, <i>Liem 2008</i>, <i>Peasgood 2016</i>, <i>NICE TA780</i> oraz panel <i>MEPS 2000-2003</i> Źródło danych klinicznych: badanie <i>RCT EMPA-KIDNEY</i> Próg opłacalności: 20 000 £/QALY 	CUA: EMPA+SoC vs PBO+SoC Dodatkowo porównanie kosztów EMPA+SoC vs DAPA+SoC	<p><u>ICUR: dominujący</u></p> <p>Δ koszty: -5 460,23 £ Δ QALY: 0,849</p> <p>NHB: • Przy WTP 20 000 £/QALY: 1,12 • Przy WTP 30 000 £/QALY: 1,03</p> <p>Porównanie kosztów całkowitych terapii EMPA+SoC vs DAPA+SoC: brak różnic kosztowych (0 £)</p>
<i>PBAC 2023</i>	Australia	<ul style="list-style-type: none"> Populacja: dorośli chorzy na PChN, z eGFR od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² i albuminurią ≥ 200 mg/g Sposób modelowania: model PChN oparty o mikrosymulacje Typ analizy: CUA, CMA Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w \$ Horyzont czasowy 20-letni Dyskontowanie: b.d. Użyteczności: badanie <i>RCT EMPA-KIDNEY</i> oraz publikacje <i>Jesky 2016</i>, <i>Lee 2005</i>, <i>Clarke 2002</i>, <i>Sullivan 2016</i>, <i>Bagust & Beale 2005</i>, <i>Liem 2008</i> Źródło danych klinicznych: badanie <i>RCT EMPA-KIDNEY</i> Próg opłacalności: b.d. 	CUA: EMPA+SoC vs PBO+SoC CMA: EMPA+SoC vs DAPA+SoC	<p>CUA: <u>ICUR: dominujący</u></p> <p>Δ koszty: [niejawne] Δ QALY: 0,7659</p> <p>CMA: Całkowity roczny koszt leczenia: EMPA+SoC: 633,40 \$ DAPA+SoC: 633,40 \$</p>

Publikacja	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wynik (analiza podstawowa)
SMC 2024	Szkocja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Populacja: dorośli chorzy na PChN, z eGFR od 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub eGFR od 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią (≥ 22,6 mg/mmol) lub T2DM ▪ Sposób modelowania: model oparty o mikrosymulacje i stany zdrowotne modelu Markowa ▪ Typ analizy: CUA, CMA ▪ Perspektywa: płatnika publicznego, koszty w £ ▪ Horyzont czasowy dożywotni (50 lat) ▪ Dyskontowanie: b.d. ▪ Użyteczności: publikacje odnalezione w wyniku PS, w tym <i>Jesky 2016</i> (brak szczegółowych danych) ▪ Źródło danych klinicznych: badanie <i>RCT EMPA-KIDNEY</i> oraz opublikowana literatura (brak szczegółowych danych) ▪ Próg opłacalności: b.d. 	CUA: EMPA+SoC vs PBO+SoC CMA: EMPA+SoC vs DAPA+SoC	<u>ICUR: dominujący</u> Δ koszty: -6 264 £ Δ QALY: 0,833 CMA: Brak różnic w ocenie kosztowej terapii EMPA+SoC vs DAPA+SoC (koszty terapii są równe)

W odnalezionej analizie *IQWiG 2023/G-BA 2023* roczne koszty terapii empagliflozyną oszacowano na 803,84 € w przeliczeniu na jednego pacjenta (wynik dotyczy wyłącznie kosztów lekowych, dane dostarczone przez firmę). Koszty te zostały uznane przez komisję analityczną IQWiG za wiarygodne, z zaznaczeniem, że koszty całkowite terapii (tj. z uwzględnieniem SoC) będą różnić się w zależności od zaawansowania choroby pacjenta oraz chorób współistniejących.

W dokumentach *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024* dominującą techniką analityczną była ocena kosztów-użyteczności. Modelowanie długookresowe w każdej z analiz przeprowadzono z wykorzystaniem dedykowanego modelu PChN, skonstruowanego w o mikrosymulacje oraz stany zdrowotne modelu Markowa, w odpowiednio długim horyzoncie czasowym (tj. dożywotnim w analizach *NICE 2023* i *SMC 2024*, oraz 20-letnim w raporcie *PBAC 2023*). Źródłem danych klinicznych było przede wszystkim badanie *RCT EMPA-KIDNEY*.

W analizach *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024*) oszacowano, że zastosowanie empagliflozyny jako terapii dodanej do SoC będzie wiązało się ze zmniejszeniem kosztów leczenia PChN w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz wzrostem QALY, uznając tym samym terapię EMPA+SoC jest strategią dominującą nad zastosowaniem jedynie terapii standardowej. W raporcie *Pharmaceutical Benefits Advisory*

Committee zaczerpniono wyniki analizy dotyczące kosztów terapii empagliflozyną, jednakże zaznaczono, że wskaźnik ICUR obliczono jako dominujący.

W przeprowadzonym porównaniu kosztów empagliflozyny i dapagliflozyny jako terapii dodanych do leczenia standardowego, w analizach *NICE 2023*, *PBAC 2023* i *SMC 2024* określono, że koszty terapii z zastosowaniem obu interwencji są jednakowe (inkrementalny koszt równy odpowiednio 0 £ [*NICE 2023*, *SMC 2024*] i 0 \$ (*PBAC 2023*)).

15.2.5 Źródła danych z przeglądów systematycznych włączonych w ramach przeglądu użyteczności

Tabela 61. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego *Cooper 2020*.

Nazwa	Referencja
<i>Blakeman 2014</i>	Blakeman T, Blickem C, Kennedy A, Reeves D, Bower P, Gaffney H, et al. Effect of information and telephone-guided access to community support for people with chronic kidney disease: randomised controlled trial. <i>PLoS One</i> . 2014;9(10):e109135.
<i>Briggs 2016</i>	Briggs AH, Parfrey PS, Khan N, Tseng S, Dehmel B, Kubo Y, et al. Analyzing health-related quality of life in the EVOLVE trial: the joint impact of treatment and clinical events. <i>Med Decis Mak</i> . 2016;36(8):965–72.
<i>Gorodetskaya 2005</i>	Gorodetskaya I, Zenios S, McCulloch CE, Bostrom A, Hsu CY, Bindman AB, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. <i>Kidney Int</i> . 2005;68(6):2801–8.
<i>Jardine 2017</i>	Jardine MJ, Zuo L, Gray NA, de Zoysa JR, Chan CT, Gallagher MP, et al. A trial of extending hemodialysis hours and quality of life. <i>J Am Soc Nephrol:JASN</i> . 2017;28(6):1898–911.
<i>Jesky 2016</i>	Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-related quality of life impacts mortality but not progression to end-stage renal disease in pre-Dialysis chronic kidney disease: a prospective observational study. <i>PLoS One</i> . 2016;11(11):e0165675.
<i>Lee 2005</i>	Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. <i>Curr Med Res Opin</i> . 2005;21(11):1777–83
<i>Manns 2002</i>	Manns BJ, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Dialysis adequacy and health related quality of life in hemodialysis patients. <i>ASAIO J(American Society for Artificial Internal Organs : 1992)</i> . 2002;48(5):565–9.
<i>Manns 2003</i>	Manns B, Johnson JA, Taub K, Mortis G, Ghali WA, Donaldson C. Quality of life in patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis: what are the important determinants? <i>Clin Nephrol</i> . 2003;60(5):341–51.
<i>Manns 2009</i>	Manns BJ, Walsh MW, Culleton BF, Hemmelgarn B, Tonelli M, Schorr M, et al. Nocturnal hemodialysis does not improve overall measures of quality of life compared to conventional hemodialysis. <i>Kidney Int</i> . 2009;75(5):542–9.
<i>Neri 2011</i>	Neri L, Dukes J, Brennan DC, Salvalaggio PR, Seelam S, Desiraju S, et al. Impaired renal function is associated with worse self-reported outcomes after kidney transplantation. <i>Qual Life Res: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation</i> . 2011;20(10):1689–98.
<i>Ortega 2007</i>	Ortega T, Valdes C, Rebollo P, Ortega F. Evaluation of reliability and validity of Spanish version of the end-stage renal disease symptom checklist transplantation module. <i>Transplantation</i> . 2007;84(11):1428–35.
<i>Ortega 2009</i>	Ortega T, Deulofeu R, Salamero P, Lauzurica R, Casanovas T, Cofan F, et al. Perceived state of health is worse in kidney recipients younger than 60 years vs older than 60 years. <i>Transplant Proc</i> . 2009;41(6):2118–21.
<i>Ortega 2013</i>	Ortega F, Otero A, Crespo JF, Delgado JF, Borro JM, Cuervo J. Satisfaction and adherence with immunosuppressant treatment in renal transplant patients living with a working graft. <i>J Nephrol</i> . 2013;26(2):297–305.
<i>Pan 2018</i>	Pan CW, Wu Y, Zhou HJ, Xu BX, Wang P. Health-related quality of life and its factors of hemodialysis patients in Suzhou, China. <i>Blood Purif</i> . 2018;45(4):327–33.

Nazwa	Referencja
<i>Wong 2019</i>	Wong CKH, Chen JY, Fung SKS, Lo WK, Lui SL, Chan TM, et al. Health-related quality of life and health utility of Chinese patients undergoing nocturnal home haemodialysis in comparison with other modes of dialysis. <i>Nephrology</i> . 2019;24(6):630–7.

Tabela 62. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego *Elshahat 2020*.

Nazwa	Referencja
<i>Eriksson 2016</i>	Eriksson D, Karlsson L, Eklund O, Dieperink H, Honkanen E, Melin J, et al. Health-related quality of life across all stages of autosomal dominant polycystic kidney disease. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2016; 32 (12): 2106–2111. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw335 PMID: 27662885
<i>Goldsmith 2016</i>	Goldsmith D, Erikson D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten FE. Real-world, cross-sectional, descriptive study of the quality of life of patients with anemia and chronic kidney disease across Europe. <i>Value Health</i> 2016; 19 (3): A132. https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.03.548
<i>Günalay 2018</i>	Günalay S, Öztürk YK, Akar H, Mergen H. The relationship between malnutrition and quality of life in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. <i>Rev Assoc Med Bras</i> . 2018; 64 (9): 845–852. https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.09.845 PMID: 30673007
<i>Jesky 2016</i>	Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-related quality of life impacts mortality but not progression to end-stage renal disease in pre-dialysis chronic kidney disease: A prospective observational study. <i>PLoS One</i> . 2016; 11 (11): 1–18. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165675 PMID: 27832126
<i>Li 2017</i>	Li B, Cairns JA, Draper H, Dudley C, Forsythe JL, Johnson RJ, et al. Estimating health-state utility values in kidney transplant recipients and waiting-list patients using the EQ-5D-5L. <i>Value Health</i> . 2017; 20 (7): 976–984. https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.01.011 PMID: 28712628
<i>Lowney 2015</i>	Lowney AC, Myles HT, Bristowe K, Lowney EL, Shepherd K, Murphy M, et al. Understanding what influences the health-related quality of life of hemodialysis patients: A collaborative study in England and Ireland. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2015; 50 (6): 778–785. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.07.010 PMID: 26300026
<i>Mckercher 2018</i>	Mckercher C, Venn A, Sanderson K, Jose M, Neil A. A comparison of the eq-5d-3l and the aqol-4d for assessing health-related quality of life in adults with chronic kidney disease. <i>Nephrology</i> . 2018; 23(suppl_3): 27
<i>van Haalen 2018</i>	van Haalen H, Jackson J, Salehi H, Kim J, Moon R. Health state utility of patients with chronic kidney disease and anemia: Analysis of EQ-5D in a real world population. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2018; 33(suppl_1): i456–i457

15.3 Refundowane substancje czynne stosowane w ramach standardowej opieki nad pacjentami z PChN

W niniejszym załączniku przedstawiono listę substancji czynnych, wraz z udziałem w grupie limitowej w 2023 roku (NFZ 07/06/2024) oraz warunkami finansowymi refundacji, zgodnymi z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 17/06/2024). Oszacowanie kosztów lekowych SoC przedstawiono w Rozdziale 8.1.2.

Tabela 63. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej choroby nerek (NFZ 07/06/2024, MZ 17/06/2024).

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Zawartość opakowania [tabl.]	Udział w grupie	Liczba miligramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD - Wspólna	Waga
44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone												
05909990916016	Ramiprilum	Tritace 10, tabl., 10 mg	10 mg	28	7,77%	280 mg	10 mg	22,20 zł	13,30 zł	0,32 zł	0,79 zł	34,0%
05909990478316	Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	5 mg	28	6,23%	140 mg	10 mg	13,50 zł	9,04 zł	0,32 zł	0,96 zł	27,3%
05909990924646	Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	5 mg	28	4,51%	140 mg	10 mg	10,97 zł	5,86 zł	0,37 zł	0,78 zł	19,7%
05909990924653	Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	10 mg	28	4,32%	280 mg	10 mg	20,85 zł	10,76 zł	0,36 zł	0,74 zł	18,9%
05909990610532	Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	30	2,82%	300 mg	10 mg	22,01 zł	12,80 zł	0,31 zł	0,73 zł	0,0%
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone												
05909990902095	Telmisartanum	Telmizek, tabl., 80 mg	80 mg	28	4,20%	2 240 mg	80 mg	32,79 zł	17,81 zł	0,54 zł	1,17 zł	37,0%
05909990074969	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	4,01%	4 480 mg	320 mg	27,09 zł	12,11 zł	1,07 zł	1,94 zł	35,4%
05909990936700	Telmisartanum	Polsart, tabl., 80 mg	80 mg	28	3,13%	2 240 mg	80 mg	33,36 zł	18,38 zł	0,54 zł	1,19 zł	27,6%

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Zawartość opakowania [tabl.]	Udział w grupie	Liczba miligramów	PDD	Cena detaliczna	Dopłata pacjenta	Cena za PDD - Płatnik	Cena za PDD - Wspólna	Waga
05909990818983	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	160 mg	60	2,65%	9 600 mg	320 mg	55,07 zł	22,97 zł	1,07 zł	1,84 zł	0,0%
37.0, Leki moczopędne - pętlowe												
05909990135028	Furosemidum	Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	40 mg	30	63,26%	1 200 mg	20 mg	9,77 zł	3,02 zł	0,11 zł	0,16 zł	63,9%
05909990223794	Furosemidum	Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	40 mg	30	35,68%	1 200 mg	20 mg	9,61 zł	2,88 zł	0,11 zł	0,16 zł	36,1%
08595566451974	Furosemidum	Furosemid Medreg, tabl., 40 mg	40 mg	30	1,06%	1 200 mg	20 mg	7,66 zł	3,20 zł	0,07 zł	0,13 zł	0,0%
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA												
05909990991914	Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	20 mg	30	3,76%	600 mg	80 mg	13,71 zł	7,81 zł	0,79 zł	1,83 zł	37,7%
05909990077939	Atorvastatinum	Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	20 mg	30	3,11%	600 mg	80 mg	19,11 zł	11,89 zł	0,96 zł	2,55 zł	31,2%
05909990919659	Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 20 mg	20 mg	30	3,10%	600 mg	20 mg	17,79 zł	5,39 zł	0,41 zł	0,59 zł	31,1%
05909990623464	Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 40 mg	40 mg	30	2,98%	1 200 mg	80 mg	26,75 zł	14,95 zł	0,79 zł	1,78 zł	0,0%

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

15.4 Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tabela 64. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (GUS CPI 2024).

Rok	Wskaźnik cen przy podstawie rok poprzedni = 100	Wskaźnik inflacji
2006	101,30	1,013
2007	102,10	1,021
2008	103,40	1,034
2009	103,20	1,032
2010	102,90	1,029
2011	104,50	1,045
2012	103,20	1,032
2013	101,80	1,018
2014	100,20	1,002
2015	101,90	1,019
2016	99,20	0,992
2017	101,20	1,012
2018	102,00	1,020
2019	103,20	1,032
2020	104,80	1,048
2021	103,30	1,033
2022	107,10	1,071
2023	108,40	1,084

Spis Tabel

Tabela 1. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu <i>EMPA-KIDNEY</i> oraz w warunkach polskiej praktyki klinicznej.....	20
Tabela 2. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance (<i>MZ 17/06/2024</i>).	21
Tabela 3. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance.....	24
Tabela 4. Podział stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.	30
Tabela 5. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa (dane z modelu globalnego).	33
Tabela 6. Czynniki ryzyka progresji PChN w ciągu roku (<i>Grams 2021</i>).	36
Tabela 7. Rozkład pacjentów względem spadku wartości eGFR w okresie 3 lat w porównaniu z wartością wyjściową w kohorcie PChN (<i>Naimark 2016</i>).	37
Tabela 8. Roczne zmiany wartości uACR uwzględnione w modelu (<i>Coresh 2019</i>).	38
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądu użyteczności, dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w PChN.....	43
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez <i>PubMed</i>): przegląd systematyczny, zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia PChN.....	44
Tabela 11. Wyniki wyszukiwania wtórnych badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia PChN (<i>Medline</i> przez <i>PubMed</i>).....	46
Tabela 12. Użyteczności stanów zdrowia – wartości z badania <i>EMPA-KIDNEY</i>	51
Tabela 13. Liczebność pacjentów z PChN w podziale względem wartości eGFR i uACR, włączonych do badania <i>Jesky 2016</i>	52
Tabela 14. Wartości użyteczności stanów zdrowia oraz związane ze zdarzeniami klinicznymi, przyjęte w analizie podstawowej.	53
Tabela 15. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2024 roku.....	55
Tabela 16. Koszt jednostkowy Jardiance przyjęty w analizie.	57
Tabela 17. Udziały poszczególnych prezentacji w łącznym zużyciu produktu Jardiance.....	58
Tabela 18. Dzienny koszt terapii empagliflozyną z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej (z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS).	58
Tabela 19. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu <i>EMPA-KIDNEY</i> [REDACTED] [REDACTED].....	59
Tabela 20. Miesięczny oraz roczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego PChN.	59
Tabela 21. Podział stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.	60
Tabela 22. Roczne wskaźniki zdarzeń raportowanych w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu (<i>Pollock 2022</i>).	61
Tabela 23. Koszt świadczeń wykorzystanych do obliczenia kosztów stanów zdrowotnych, uwzględnionych w modelu.	62

Tabela 24. Koszty roczne stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.	63
Tabela 25. Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych.....	65
Tabela 26. Podsumowanie kosztów procedur związanych z przeszczepieniem nerki.....	66
Tabela 27. Podsumowanie kosztów schyłkowej choroby nerek.....	67
Tabela 28. Podsumowanie kosztów amputacji.....	70
Tabela 29. Zestawienie parametrów modelu w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.	70
Tabela 30. Kierunkowa analiza wrażliwości – parametry o największym wpływie na wyniki.	92
Tabela 31. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.	93
Tabela 32. Badania RCT w populacji chorych PChN.....	98
Tabela 33. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badania CRIC dla skumulowanego częstości wystąpienia ESKD, definiowanej jako czas do inicjacji terapii nerkozastępczej.	99
Tabela 34. Zestawienie kosztów: EMPA+SoC vs SoC, perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta; PPP+P (analiza podstawowa).....	102
Tabela 35. Zestawienie kosztów: EMPA+SoC vs SoC, perspektywa płatnika publicznego; PPP (analiza podstawowa).	103
Tabela 36. Zestawienie wyników zdrowotnych (LYG i QALY); EMPA+SoC vs SoC.....	104
Tabela 37. Zestawienie wyników dotyczących śmiertelności; EMPA+SoC vs SoC.	104
Tabela 38. Zestawienie wyników dotyczących rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESKD); EMPA+SoC vs SoC.....	105
Tabela 39. Zestawienie wyników zdrowotnych: czas przebywania w stanach zaawansowania PChN; EMPA+SoC vs SoC.....	107
Tabela 40 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+SoC vs SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	108
Tabela 41. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+SoC vs SoC; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.....	109
Tabela 42. Wyniki analizy progowej dla prezentacji produktu Jardiance w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.	110
Tabela 43. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	111
Tabela 44. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.....	113
Tabela 45. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	115
Tabela 46. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.	116
Tabela 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.....	117
Tabela 48. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	119
Tabela 49. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	121
Tabela 50. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.	122
Tabela 51. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	123

Tabela 52. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.	125
Tabela 53. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	127
Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	129
Tabela 55. Wkład autorów w opracowanie raportu.	136
Tabela 56. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	137
Tabela 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej choroby nerek– <i>PubMed</i>	138
Tabela 58. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance w leczeniu przewlekłej choroby nerek – <i>Cochrane Library</i>	138
Tabela 59. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.	140
Tabela 60. Charakterystyka włączonych analiz ekonomicznych.	145
Tabela 61. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego <i>Cooper 2020</i>	148
Tabela 62. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego <i>Elshahat 2020</i>	149
Tabela 63. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej choroby nerek (<i>NFZ 07/06/2024, MZ 17/06/2024</i>).....	150
Tabela 64. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (<i>GUS CPI 2024</i>).	152

Spis Wykresów

Wykres 1. Podział stanów zdrowotnych zastosowany w modelu.....	31
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem PChN.	45
Wykres 3. Skumulowana częstość schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) – badanie CRIC (grupa wysokiego ryzyka) vs projekcja modelu ekonomicznego.	100
Wykres 4. Krzywe czasu przeżycia całkowitego w modelu; EMPA+SoC vs SoC.	106
Wykres 5. Skumulowana częstość ESKD zdefiniowanej jako inicjacja leczenia nerkozastępczego.....	106
Wykres 6. Skumulowana częstość ESKD wg definicji KDIGO.....	107
Wykres 7. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	124
Wykres 8. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.....	125
Wykres 9. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, z uwzględnieniem RSS.	126
Wykres 10. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP, z uwzględnieniem RSS.....	126
Wykres 11. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	128
Wykres 12. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.....	129
Wykres 13. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	130
Wykres 14. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	130
Wykres 15. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance.....	139

Piśmiennictwo

- AE Forxiga 2023** HealthQuest. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2023.
- AE Jardiance PChN 2023** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Analiza ekonomiczna. Kraków 2023
- AE Jardiance T2DM 2024** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7\%$ i z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza ekonomiczna. Kraków 2024.
- AE Levemir 2014** Aestimo s.c. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Kraków 2014.
- AKL Jardiance PChN 2024** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Analiza kliniczna. Kraków 2024
- Alnsasra 2023** Alnsasra H, Tsaban G, Solomon A, Khalil F, Aboalhasan E, Azab AN, Azuri J, Hammerman A, Arbel R. Dapagliflozin versus empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2023 Aug 4;14:1227199. doi: 10.3389/fphar.2023.1227199. PMID: 37601066; PMCID: PMC10436293.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
- AOTMiT WT.5403.25.2021** Wycena świadczeń udzielanych przez podstawowe i specjalistyczne zespoły ratownictwa medycznego. Opracowanie AOTMiT nr WT.5403.25.2021.
- AOTMiT WT.541.12.2020** Propozycja modelu szacowania kosztów funkcjonowania szpitala tymczasowego. Opracowanie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr WT.541.12.2020. Data ukończenia 03.11.2020 r.
- AOTMiT WT.543.5.2024** Raport 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). Opracowanie nr WT.543.5.2024. Data ukończenia 24.05.2024 r.
- APD Jardiance PChN 2024** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków 2024

- AWA Jardiance PChN 2023** Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance® (empagliflozyna) we wskazaniu: Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.423.0.20.2023. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wydział Oceny Technologii Medycznych.
- Bagust 2005** Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ.* 2005 Mar;14(3):217-30.
- Beaudet 2014** Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, Lloyd A, McEwan P. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health.* 2014 Jun;17(4):462-70.
- BIA Jardiance PChN 2023** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2023
- BIA Jardiance PChN 2024** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Analiza wpływu na budżet płatnika. Kraków 2024
- Biuletyn Poltransplant 2024** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Nr 1 (33), 2024. Dostęp online pod adresem: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2024_www.pdf. Data ostatniego dostępu: 26.08.2024 r.
- Briggs 2002** Briggs, A.H. and Goeree, R. and Blackhouse, G. and O'Brien, B.J. (2002) Probabilistic analysis of cost-effectiveness models: choosing between treatment strategies for gastroesophageal reflux disease. *Medical Decision Making* 22(4):pp. 290-308.
- Cea-Soriano 2018** Cea-Soriano L, Fowkes FGR, Johansson S, Allum AM, García Rodriguez LA. Time trends in peripheral artery disease incidence, prevalence and secondary preventive therapy: a cohort study in The Health Improvement Network in the UK. *BMJ Open.* 2018 Jan 21;8(1):e018184. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018184. PMID: 29358428; PMCID: PMC5780686.
- Chatterjee 2023** Poster Abstracts - Academy of Managed Care Pharmacy 2023. *JMCP.* 2023;29(10-a Suppl):S1-S138. doi:10.18553/jmcp.2023.29.10-a.s1
- ChPL Jardiance** Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance® 10 mg tabletki powlekane oraz Jardiance® 25 mg tabletki powlekane. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>
Data ostatniego dostępu: 26.08.2024 r..
- Clarke 2002** Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making.* 2002 Jul-Aug;22(4):340-9. doi: 10.1177/0272989X0202200412. PMID: 12150599.
- Conway 2009** Conway B, Webster A, Ramsay G, Morgan N, Neary J, Whitworth C, Harty J. Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney

- disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jun;24(6):1930-7. doi: 10.1093/ndt/gfn772. Epub 2009 Jan 30. PMID: 19181760.
- Cooper 2020** Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JIG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):310. doi:10.1186/s12955-020-01559-x
- Coresh 2014** Coresh, J., et al., Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *Jama*, 2014. 311(24): p. 2518-2531
- Coresh 2019** Coresh, J., et al., Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2019. 7(2): p. 115-127.
- Dalgaard 2015** Skov Dalgaard L, Nørgaard M, Jespersen B, Jensen-Fangel S, Østergaard LJ, Schönheyder HC, Søgaard OS. Risk and Prognosis of Bloodstream Infections among Patients on Chronic Hemodialysis: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015 Apr 24;10(4):e0124547. doi: 10.1371/journal.pone.0124547. PMID: 25910221; PMCID: PMC4409390.
- Di Costanzo 2023** Di Costanzo A, Uster A, Vassallo C, Fiorentino F. EE117 Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients Affected By Chronic Kidney Disease in Italy. *Value in Health*. 2023;26(12):S73. doi:10.1016/j.jval.2023.09.387
- 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. Barretti P, ed. *PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230512. doi:10.1371/journal.pone.0230512
- Fens 2023** Fens T, Weersma M, Postma MJ, Boersma C, De Jong L. EE421 Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Adult Patients with Chronic Kidney Disease in the Netherlands. *Value in Health*. 2023;26(12):S132. doi:10.1016/j.jval.2023.09.687
- G-BA 2023** Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Empagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). Beschlussfassung: 01.02.2024.
- Grams 2021** Grams ME, Surapaneni A, Appel LJ, Lash JP, Hsu J, Diamantidis CJ, Rosas SE, Fink JC, Scialla JJ, Sondheimer J, Hsu CY, Cheung AK, Jaar BG, Navaneethan S, Cohen DL, Schrauben S, Xie D, Rao P, Feldman HI; CRIC study investigators. Clinical events and patient-reported outcome measures during CKD progression: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2021 Aug 27;36(9):1685-1693. doi: 10.1093/ndt/gfaa364. PMID: 33326030; PMCID: PMC8396398.
- GUS CPI 2023** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/>
Data ostatniego dostępu: 23.08. 2023 r.
- GUS CPI 2024** Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku. Dostęp on-line: <http://stat.gov.pl/>
- Halpern 2000** Halpern EF, Weinstein MC, Hunink MG, Gazelle GS. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making*. 2000 Jul-Sep;20(3):314-22.
- Hatakeyama 2017** Hatakeyama Y, Horino T, Kataoka H, Matsumoto T, Ode K, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Terada Y, Okuhara Y. Incidence of acute kidney injury among patients with chronic kidney disease: a single-center retrospective database analysis. *Clin Exp Nephrol*.

- 2017 Feb;21(1):43-48. doi: 10.1007/s10157-016-1243-2. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26879775.
- Herrington 2023** The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- Hippisley-Cox 2018** Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of QDiabetes-2018 risk prediction algorithm to estimate future risk of type 2 diabetes: cohort study. *BMJ.* Published online November 20, 2017;j5019. doi:10.1136/bmj.j5019
- IQWIG 2023** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Niereninsuffizienz); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Published online 2023. doi:10.60584/A23-78
- Ishigami 2017** Ishigami J, Grams ME, Chang AR, Carrero JJ, Coresh J, Matsushita K. CKD and Risk for Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jun;69(6):752-761. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.09.018. Epub 2016 Nov 22. PMID: 27884474; PMCID: PMC5438909.
- James 2015** James MT, Grams ME, Woodward M, Elley CR, Green JA, Wheeler DC, de Jong P, Gansevoort RT, Levey AS, Warnock DG, Sarnak MJ; CKD Prognosis Consortium. A Meta-analysis of the Association of Estimated GFR, Albuminuria, Diabetes Mellitus, and Hypertension With Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2015 Oct;66(4):602-12. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.338. Epub 2015 May 11. PMID: 25975964; PMCID: PMC4594211.
- Jazienicka-Kiełb 2022** Jazienicka-Kiełb A, Babicki M, Krajewska M, Oko A, Mastalerz-Migas A. Przewlekła choroba nerek w praktyce lekarza POZ – diagnostyka, obraz kliniczny, postępowanie. *Lekarz POZ.* 2022;8(2):105-111.
- Jesky 2016** Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Healthrelated quality of life impacts mortality but not progression to end-stage renal disease in pre-Dialysis chronic kidney disease: a prospective observational study. *PLoS One.* 2016;11(11):e0165675.
- Jing 2015** Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, Sitter T, Titze SI, Schaeffner ES, McAdams-DeMarco M, Kronenberg F, Eckardt KU, Köttgen A; GCKD Study Investigators. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Apr;30(4):613-21. doi: 10.1093/ndt/gfu352. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25395390.
- Lash 2009** Lash JP, Go AS, Appel LJ, He J, Ojo A, Rahman M, Townsend RR, Xie D, Cifelli D, Cohan J, Fink JC, Fischer MJ, Gadegbeku C, Hamm LL, Kusek JW, Landis JR, Narva A, Robinson N, Teal V, Feldman HI; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Aug;4(8):1302-11. doi: 10.2215/CJN.00070109. Epub 2009 Jun 18. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;6(10):2548-53. PMID: 19541818; PMCID: PMC2723966.
- Lee 2005** Lee AJ, Morgan CL, Conway P, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1777-83.
- Levin 2007** Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(1):31-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002009. Epub 2006 Nov 8. Erratum in: *Kidney Int.* 2009 Jun;75(11):1237. Erratum in: *Kidney Int.* 2009 Jun 1;75(11):1237. PMID: 17091124.
- Liem 2008** Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* 2008 Jul-Aug;11(4):733-41. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00308.x. Epub 2008 Jan 8. PMID: 18194399.

- Lowrance 2014** Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, Russo P, Go AS. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Oct;25(10):2327-34. doi: 10.1681/ASN.2013060604. Epub 2014 May 29. PMID: 24876115; PMCID: PMC4178430.
- Major 2019** Major RW, Shepherd D, Medcalf JF, Xu G, Gray LJ, Brunskill NJ. The Kidney Failure Risk Equation for prediction of end stage renal disease in UK primary care: An external validation and clinical impact projection cohort study. *PLoS Med.* 2019 Nov 6;16(11):e1002955. doi: 10.1371/journal.pmed.1002955. Erratum in: *PLoS Med.* 2020 Jul 24;17(7):e1003313. PMID: 31693662; PMCID: PMC6834237.
- Matsushita 2010** Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010 Jun 12;375(9731):2073-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5. Epub 2010 May 17. PMID: 20483451; PMCID: PMC3993088.
- Matsushita 2017** Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, Arima H, Ärnlöv J, Cirillo M, Ebert N, Hiramoto JS, Kimm H, Shlipak MG, Visseren FLJ, Gansevoort RT, Kovesdy CP, Shalev V, Woodward M, Kronenberg F; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):718-728. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30183-3. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28716631; PMCID: PMC5649254.
- Moranne 2009** Moranne O, Froissart M, Rossert J, Gauci C, Boffa JJ, Haymann JP, M'rad MB, Jacquot C, Houillier P, Stengel B, Fouquieray B; NephroTest Study Group. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Jan;20(1):164-71. doi: 10.1681/ASN.2008020159. Epub 2008 Nov 12. PMID: 19005010; PMCID: PMC2615728.
- MPZ 2022** Mapy Potrzeb Zdrowotnych. Przewlekła choroba nerek. Liczba ludności oraz odsetek chorych w populacji w grupach wiekowych. Dostęp online pod adresem: <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/przewlekla-choroba-nerek/>. Data ostatniego dostępu: 29.08.2024 r.
- MZ 17/06/2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2024 r.
- MZ 24/10/2023** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Naimark 2016** Naimark, D.M., et al., Past Decline Versus Current eGFR and Subsequent Mortality Risk. *J Am Soc Nephrol*, 2016. 27(8): p. 2456-66.
- NFZ 07/06/2024** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 czerwca 2024 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za 2023 rok.
- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ 57/2023/DSOZ z dnia 30.03.2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 61/2024/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 61/2024/DSOZ z dnia 28 czerwca 2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna.

NFZ 64/2024/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ 64/2024/DSOZ z dnia 02.07.2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
NFZ 67/2024/DSM	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 67/2024/DSM z dnia 12.07.2024 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
NFZ 68/2023/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 68/2023/DSOZ z dnia 19.04.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
NFZ 68/2024/DSOZ	Zarządzenia Prezesa NFZ nr 68/2024/DSOZ z dnia 15.07.2024 r., zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wyskospecjalistyczne
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID3866]. Committee Papers 2021. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta775/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-11006952589 . Data ostatniego dostępu: 21.08.2023 r.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Nivolumab with ipilimumab for untreated metastatic renal cell carcinoma (CDF review of TA581) [ID3880]. Committee Papers 2022. Dostęp online pod adresem: https://www.nice.org.uk/guidance/ta780/evidence/committee-papers-ta780-pdf-11010162781 . Data ostatniego dostępu: 21.08.2023 r.
NICE 2023	National Institute For Health And Care Excellence. Single Technology Appraisal. Empagliflozin for treating chronic kidney disease [ID6131]. Committee Papers. 29th June 2023
Palaka 2020	Palaka, E., et al., The impact of CKD anaemia on patients: incidence, risk factors, and clinical outcomes—a systematic literature review. International journal of nephrology, 2020.
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 6.06 EMPAGLIFLOZIN, Tablet 10 mg, Jardiance®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Public Summary Document - November 2023 PBAC Meeting.
Peasgood 2016	Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. Med Decis Making. 2016 Nov;36(8):1020-33. doi: 10.1177/0272989X16658660. Epub 2016 Aug 23. PMID: 27553209; PMCID: PMC5046160.
Perl 2020	Perl J, Fuller DS, Bieber BA, Boudville N, Kanjanabuch T, Ito Y, Nessim SJ, Piraino BM, Pisoni RL, Robinson BM, Schaubel DE, Schreiber MJ, Teitelbaum I, Woodrow G, Zhao J, Johnson DW. Peritoneal Dialysis-Related Infection Rates and Outcomes: Results From the Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (PDOPPS). Am J Kidney Dis. 2020 Jul;76(1):42-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.09.016. Epub 2020 Jan 10. PMID: 31932094.
Pollock 2022	Pollock C, James G, Garcia Sanchez JJ, et al. Healthcare resource utilisation and related costs of patients with CKD from the UK: a report from the DISCOVER CKD retrospective cohort. Clinical Kidney Journal. 2022;15(11):2124-2134. doi:10.1093/ckj/sfac168
Ramos 2024	Ramos M, Gerlier L, Uster A, Muttram L, Frankel AH, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin as add-on to standard of care for chronic kidney disease management in the United Kingdom. J Med Econ 2024; 27(1):777-785
RD GUS 2023	Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2023. Dostęp online pod adresem: https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2023,3,17.html . Data ostatniego dostępu: 12.08.2024 r.

- Reifsnider 2020** Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(6):3910-3918. doi:10.1002/ehf2.12985
- Reifsnider 2022** Reifsnider OS, Kansal AR, Wanner C, Pfarr E, Koitka-Weber A, Brand SB, Stargardt M, Wang C, Kuti E, Ustyugova A. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease in the United States: Findings Based on the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Am J Kidney Dis*. 2022 Jun;79(6):796-806. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.09.014. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34752913.
- Runesson 2020** Runesson B, Trevisan M, Iseri K, Qureshi AR, Lindholm B, Barany P, Elinder CG, Carrero JJ. Fractures and their sequelae in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: the Stockholm CREATinine Measurement project. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Nov 1;35(11):1908-1915. doi: 10.1093/ndt/gfz142. PMID: 31361316; PMCID: PMC7643673.
- Sawhney 2018** Sawhney S, Robinson HA, van der Veer SN, Hounkpatin HO, Scale TM, Chess JA, Peek N, Marks A, Davies GI, Fraccaro P, Johnson MJ, Lyons RA, Nitsch D, Roderick PJ, Halbesma N, Miller-Hodges E, Black C, Fraser S. Acute kidney injury in the UK: a replication cohort study of the variation across three regional populations. *BMJ Open*. 2018 Jun 30;8(6):e019435. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019435. PMID: 29961002; PMCID: PMC6042563.
- Schrauben 2020** Schrauben SJ, Chen HY, Lin E, Jepson C, Yang W, Scialla JJ, Fischer MJ, Lash JP, Fink JC, Hamm LL, Kanthety R, Rahman M, Feldman HI, Anderson AH; CRIC Study Investigators. Hospitalizations among adults with chronic kidney disease in the United States: A cohort study. *PLoS Med*. 2020 Dec 11;17(12):e1003470. doi: 10.1371/journal.pmed.1003470. PMID: 33306688; PMCID: PMC7732055.
- SMC 2024** The Scottish Medicines Consortium. SMC2642. Empagliflozin film-coated tablets (Jardiance®), Boehringer Ingelheim. 07 June 2024.
- Sullivan 2011** Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011 Nov-Dec;31(6):800-4. doi: 10.1177/0272989X11401031. Epub 2011 Mar 21. PMID: 21422468.
- Sullivan 2016** Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value Health*. 2016 Dec;19(8):1002-1008.
- Tangri 2016** Tangri N, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Appel LJ, Astor BC, Chodick G, Collins AJ, Djurdjev O, Elley CR, Evans M, Garg AX, Hallan SI, Inker LA, Ito S, Jee SH, Kovesdy CP, Kronenberg F, Heerspink HJ, Marks A, Nadkarni GN, Navaneethan SD, Nelson RG, Titze S, Sarnak MJ, Stengel B, Woodward M, Iseki K; CKD Prognosis Consortium. Multinational Assessment of Accuracy of Equations for Predicting Risk of Kidney Failure: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jan 12;315(2):164-74. doi: 10.1001/jama.2015.18202. Erratum in: *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):822. PMID: 26757465; PMCID: PMC4752167.
- UKRR 2020** Raport roczny UK Kidney Association, 31.12.2020. Dostęp online pod adresem: <https://uk-kidney.org/audit-research/annual-report/24th-annual-report-data-31122020>. Data ostatniego dostępu: 22.08.2023 r.
- UR NFZ 5/2024/IV** Uchwały Rady NFZ z dnia 2 kwietnia 2024 r. w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
- Ustawa 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw.
- Varghese 2024** Varghese L, Chang PW, Juntarasiripas S, Pham H, Uster A. Cost-effectiveness of add-on empagliflozin versus standard of care in management of CKD in Malaysia, Thailand and Vietnam – findings from a modelling study assessing an EMPA-KIDNEY eligible population, using CKD progression model. *Journal of Medical Economics*. 2024;27(1):836-848. doi:10.1080/13696998.2024.2368990

- Vestergaard 2020** Vestergaard SV, Heide-Jørgensen U, van Haalen H, James G, Hedman K, Birn H, Thomsen RW, Christiansen CF. Risk of Anemia in Patients with Newly Identified Chronic Kidney Disease - A Population-Based Cohort Study. *Clin Epidemiol.* 2020 Sep 11;12:953-962. doi: 10.2147/CLEP.S259648. PMID: 32982460; PMCID: PMC7494011.
- Vidal-Petiot 2018** Vidal-Petiot E, Metzger M, Faucon AL, Boffa JJ, Haymann JP, Thervet E, Houillier P, Geri G, Stengel B, Vrtovsnik F, Flamant M; NephroTest study group. Extracellular Fluid Volume Is an Independent Determinant of Uncontrolled and Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: A NephroTest Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2018 Oct 2;7(19):e010278. doi: 10.1161/JAHA.118.010278. PMID: 30371309; PMCID: PMC6404875.
- Xu 2017** Xu H, Gasparini A, Ishigami J, Mzayen K, Su G, Barany P, Ärnlöv J, Lindholm B, Elinder CG, Matsushita K, Carrero JJ. eGFR and the Risk of Community-Acquired Infections. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7;12(9):1399-1408. doi: 10.2215/CJN.00250117. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28818849; PMCID: PMC5586562.