

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, 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.

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

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 28 sierpnia 2023 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	7
Streszczenie	11
ANALIZA EKONOMICZNA	16
1 Cel analizy.....	17
2 Problem decyzyjny	17
2.1 Populacja	18
2.2 Oceniana interwencja.....	18
2.3 Komparatory.....	19
2.4 Efekty zdrowotne.....	20
3 Aktualny sposób finansowania produktu leczniczego Jardiance® i wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	21
4 Metodyka analizy ekonomicznej	24
4.1 Strategia analityczna.....	24
4.2 Technika analityczna.....	25
4.1 Perspektywa analizy.....	26
4.2 Horyzont czasowy.....	27
4.3 Dyskontowanie	27
5 Struktura modelu ekonomicznego	27
5.1 Stany zdrowotne zgodne z klasyfikacją KDIGO	29
5.2 Powikłania według stanów zdrowotnych.....	30
6 Parametry kliniczne modelu.....	31
6.1 Charakterystyka populacji docelowej	31
6.2 Progresja przewlekłej choroby nerek.....	34
6.2.1 Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR)	34
6.2.2 Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (uACR)	36
6.3 Powikłania uwzględnione w modelu.....	37
6.3.1 Schyłkowa niewydolność nerek.....	37
6.3.2 Powikłania sercowo-naczyniowe.....	37
6.3.3 Zaburzenia metaboliczne i mineralne oraz powikłania kostne.....	38
6.3.4 Niedokrwistość.....	38
6.3.5 Cukrzyca	38

6.3.6	Nadciśnienie tętnicze	38
6.3.7	Ostre uszkodzenie nerek	39
6.3.8	Zakażenia	39
6.3.9	Rak urotelialny oraz rak nerki	39
6.3.10	Pozostałe powikłania	39
6.3.11	Hospitalizacja bez względu na przyczynę	40
6.4	Śmiertelność	40
7	Użyteczności stanów zdrowia	41
7.1	Przegląd systematyczny użyteczności	41
7.1.1	Cel	41
7.1.2	Wyszukiwanie danych źródłowych	41
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	Dapagliflozyna (produkt leczniczy Forxiga)	57
8.1.3	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
9.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	93

10	Walidacja modelu.....	96
10.1	Walidacja wewnętrzna modelu	96
10.2	Walidacja konwergencji.....	97
10.3	Walidacja zewnętrzna	97
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	104
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
11.4.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	118
11.5	Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności	125
11.5.1	Analiza z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (z RSS).....	125
11.5.2	Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)	129
12	Wyniki analizy minimalizacji kosztów (EMPA + SoC vs DAPA + SoC).....	132
12.1	Analiza podstawowa minimalizacji kosztów (CMA)	132
12.2	Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów	135
13	Ograniczenia analizy.....	137
14	Dyskusja	137
15	Wnioski końcowe	140
16	Załączniki	141
16.1	Wkład autorów w opracowanie raportu	141
16.2	Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych.....	141
16.2.1	Metodyka.....	141
16.2.1.1	Cel	141
16.2.1.2	Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych	141
16.2.2	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	142
16.2.3	Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych.....	143
16.2.4	Wyszukiwanie uzupełniające – zagraniczne agencje HTA	146

16.2.5	Źródła danych z przeglądów systematycznych włączonych w ramach przeglądu użyteczności	148
16.3	Refundowane substancje czynne stosowane w ramach standardowej opieki nad pacjentami z PChN	150
16.4	Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych	152
Spis Tabel		153
Spis Wykresów		155
Piśmiennictwo		157

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>)

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>

Streszczenie

Cel

Celem analizy ekonomicznej była ocena zasadności finansowania ze środków publicznych 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.

Dokument stanowi załącznik do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu opakowania leku Jardiance® (empagliflozyna), 28 tab. a 10 mg (kod EAN: 05909991138509) w ramach rozważanego wskazania.

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 2023*), 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 wskaźników 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 2023*) jako komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano **standardowe leczenie przewlekłej choroby nerek (SoC)** oraz **dapagliflozynę (produkt leczniczy Forxiga)**, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacyjnym w Polsce.

Porównania empagliflozyny + SoC z SoC dla wnioskowanej populacji przeprowadzono preferowaną w warunkach polskich techniką **kosztów-użyteczności (CUA)** oraz kosztów-efektywności (CEA), natomiast zestawienie wnioskowanej interwencji z lekiem Forxiga przeprowadzono metodą analizy **minimalizacji kosztów**.

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 uwzględniono w analizie komparatora (SoC), co pozwala na wiarygodne zestawienie ze sobą tych strategii leczenia.

Do obliczeń w analizie kosztów-użyteczności wykorzystano model farmakoekonomiczny oparty o mikrosymulacje, przygotowany w arkuszu kalkulacyjnym Microsoft Excel, udostępniony przez Wnioskodawcę z przeznaczeniem do adaptacji do warunków polskich. 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 **dożywni 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 niedokrwieny 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 hiperfosfate-mia), 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 kosztów-efektywności uwzględniono koszty empagliflozyny oraz koszty standardowej terapii PChN, oszacowane na podstawie opinii ekspertów klinicznych, wykazu leków refundowanych z listy refundacji aptecznej (załącznik A1 do *MZ 20/06/2023*) oraz danych dotyczących wielkości kwot refundacji za rok 2022 (*NFZ 01/03/2023*). 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 12/2023/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 8/2023/IV) dla wezwania karetki, kosztów świadczeń diagnostycznych udzielanych pacjentom (NFZ 125/2022/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 8/2023/IV) oraz stawkę kapitacyjną dla świadczenia lekarza POZ (NFZ 3/2023/DSOZ) dla wizyt u lekarza rodzinnego.

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

Do analizy minimalizacji kosztów wykorzystano koszty roczne empagliflozyny oraz komparatora (dapagliflozyny), które oszacowano wykorzystując dane z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia (MZ 20/06/2023).

W analizie podstawowej CUA uwzględniono roczną stopę dyskontowania na poziomie 5,0% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ze względu na jednoroczny horyzont CMA, w porównaniu kosztów empagliflozyny z dapagliflozyny nie uwzględniano dyskontowania.

Dla kluczowych parametrów modelu przeprowadzono deterministyczną oraz (wyłącznie w CUA) 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 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

Wyniki podstawowej analizy kosztów-żyteczności (CUA) i kosztów-efektywności (CEA) – EMPA + SoC vs SoC

Dodanie empagliflozyny do standardowej farmakoterapii PChN prowadzi do:

- całkowitych kosztów leczenia PChN: [REDACTED] (z RSS) / 14,0 tys. zł (bez RSS) z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta oraz [REDACTED] (z RSS) / 18,0 tys. zł (bez RSS) z perspektywy płatnika publicznego,
- dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,84 QALY i 1,05 LYG,

co oznacza, że wnioskowana technologia (EMPA + SoC) **jest strategią dominującą** nad zastosowaniem wyłącznie SoC, niezależnie od perspektywy i uwzględnienia RSS.

Wyniki podstawowej analizy minimalizacji kosztów (CMA) – EMPA + SoC vs DAPA + SoC

W wariantcie z uwzględnieniem RSS dla produktu Jardiance, roczny koszt terapii empagliflozyną (+ SoC) jest [REDACTED]
[REDACTED]
z perspektywy wspólnej płatnika publicznego

i świadczeniobiorcy (PPP+P) oraz [REDAKTOWANE]
z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu Jardiance, roczny koszt terapii empagliflozyną (+ SoC) jest wyższy od kosztu leczenia dapagliflozyną (+ SoC) o 53,69 zł z perspektywy wspólnej oraz niższy od kosztu leczenia dapagliflozyną (+ SoC) o 0,09 zł z perspektywy płatnika publicznego.

Analiza wrażliwości CUA

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

We wszystkich wariantach analizy wrażliwości oceniana technologia pozostawała strategią dominującą, zarówno w wariantcie z uwzględnieniem RSS, jak i bez jego uwzględnienia, tj. uzyskano wyższy efekt zdrowotny i niższy koszt stosowania EMPA+SoC w porównaniu do SoC.

W przeprowadzonej probabilistycznej analizie wrażliwości EMPA+SoC [REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE] przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (175 926 zł/QALY), wyniosło [REDAKTOWANE] w zależności od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia RSS.

Analiza wrażliwości CMA

Analiza minimalizacji kosztów sprowadzała się do prostego porównania kosztów terapii w jednostkowym (rocznym) okresie czasu. Ze względu na stałe dawkowanie leków oraz jednokowe koszty leczenia towarzyszącego (SoC) dla obu flozyn, jedynymi parametrami (poza ceną zbytu netto), które mogły wpływać na koszty porównywanych interwencji są marże hurtowe (hurtowa i detaliczna), podstawa limitu w grupie oraz ew. instrument dzielenia ryzyka dla komparatora (Forxiga).

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wnioski końcowe

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, że zastosowanie produktu leczniczego Jardiance® w terapii dodanej do standardowego leczenia przewlekłej choroby nerek, jest strategią efektywną kosztowo względem leczenia standardowego (strategia dominująca), niezależnie od przyjętej perspektywy kosztów i uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Jardiance®.

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[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 kosztownego leczenia nerkozastępczego czy konieczności opieki nad pacjentem po przeszczepieniu.

ANALIZA

EKONOMICZNA

AE

1 Cel analizy

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.

Analiza ekonomiczna 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®, tabletki powlekane, 28 tabl. a 10 mg (kod EAN: 05909991138509) w wyżej wymienionym wskazaniu.

Zapisy projektu programu lekowego przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2023*).

2 Problem decyzyjny

W oparciu o wykonaną analizę problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2023*), 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 eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujący 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, 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 2023*).

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 2023*).

2.2 Oceniana interwencja

Wnioskowaną interwencją stanowi zastosowanie leku Jardiance® (empagliflozyna), jako terapię dodaną do standardowego leczenia PChN. 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 sprzężenia 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 ml/min/1,73 m² (*ChPL Jardiance*). Analogiczne dawkowanie stosowano również w badaniu *EMPA-KIDNEY* (publikacja główna: *Herrington 2023*).

2.3 Komparatory

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (*MZ 08/01/2021*) 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 2023*) jako komparatory dla wnioskowanej interwencji wybrano **optymalne leczenie przewlekłej choroby nerek (SoC)** oraz **dapagliflozynę (produkt leczniczy Forxiga)**, zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz statusem refundacyjnym w Polsce (*MZ 20/06/2023*). Porównania empagliflozyny z SoC dla wnioskowanej populacji przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności, natomiast zestawienie wnioskowanej interwencji z lekiem Forxiga przeprowadzono w ramach analizy minimalizacji-kosztów (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 przyczyny 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 [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Częstość stosowania wymienionych schematów leczenia w badaniu *EMPA-KIDNEY*, a także [REDAKTOWANE] 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>	[REDAKTOWANE]
Inhibitory RAS (ACEi/ARB)	85,2%	[REDAKTOWANE]
Leki moczopędne (diuretyki)	42,6%	[REDAKTOWANE]
Leki wpływające na gospodarkę lipidową (statyny)	66,3%	[REDAKTOWANE]

Szczegóły dotyczące aktualnych wytycznych klinicznych odnośnie leczenia przewlekłej choroby nerek oraz rozważań dotyczących procesu doboru komparatorów znajdują się w analizie problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2023*).

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 zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *Quality Adjusted Life Years*) oraz zyskane 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 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021).

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

Produkt leczniczy Jardiance® jest obecnie refundowany ze środków płatnika publicznego w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece (załącznik A1 do MZ 20/06/2023). 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 wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) 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.

Lek Jardiance® umieszczony jest w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny”, w której oprócz empagliflozyny refundowane są również dapagliflozyna (lek Forxiga®) oraz kanagliflozyna (lek Invokana®).

Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 2. Obecne warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (MZ 20/06/2023).

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania ¹⁾	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg	146,99 zł	154,34 zł	170,38 zł	166,26 zł	30%	54,00 zł

1) Podstawą grupy limitowej jest prezentacja Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg.

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań, w których empagliflozyna jest objęta refundacją o wskazanie: „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.”

[REDACTED]

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

[REDACTED]

6) 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 2023*),
- Analizy klinicznej, w ramach której wykonano ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny jako terapii dołączonej do optymalnego leczenia PChN (*AKL Jardiance 2023*).

Do oszacowań ekonomicznych **porównujących efektywność Jardiance i standardowej terapii PChN** wykorzystano udostępniony przez Wnioskodawcę model globalny, który został zaadaptowany do warunków polskich przez autorów analizy. Model sporządzony jest w skoroszycie 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 2023*) oraz przeglądu użyteczności stanów zdrowia (zob. Rozdział 7.1).

Dla kluczowych parametrów modelu kosztów-użyteczności 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.

Dla przeprowadzonego **porównania efektywności produktu leczniczego Jardiance z refundowanym we wskazaniu leczenia PChN lekiem Forxiga** przeprowadzono odrębną analizę minimalizacji kosztów, dla

której obliczenia przeprowadzono w ramach przygotowanego *de novo* modelu zawartego w skoroszycie Microsoft Excel.

W dalszych rozdziałach dotyczących metodyki oraz parametrów wejściowych modelu, o ile nie zaznaczono inaczej, opisy dotyczą modelu analizy kosztów-użyteczności dla porównania Jardiance + SoC vs SoC.

Model oraz analiza ekonomiczna spełniają polskie wytyczne przeprowadzania analiz HTA:

- Wytyczne Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016),
- Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 08/01/2021).

4.2 Technika analityczna

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (MZ 08/01/2021) 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 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; *Ustawa 2011*). Aktualnie obowiązująca wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wynosi **175 926 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 08/01/2021*).

Porównanie wnioskowanej interwencji z refundowanym już we wskazaniu leczenia przewlekłej choroby nerek lekiem Forxiga przeprowadzono w ramach **analizy minimalizacji-kosztów**. Powodowane jest to wykazaniem równoważnej efektywności klinicznej pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną (szczegóły oceny efektywności przedstawiono w dokumencie *AKL Jardiance 2023*), w obliczu czego, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) odpowiednią techniką analityczną jest właśnie analiza minimalizacji-kosztów.

4.1 Perspektywa analizy

Zgodnie z wymaganiami minimalnymi (*MZ 08/01/2021*) 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, 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%/rok oraz bez uwzględnienia dyskontowania kosztów i wyników.

5 Struktura modelu ekonomicznego

Zastosowany model farmakoekonomiczny (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 dożywania), 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.

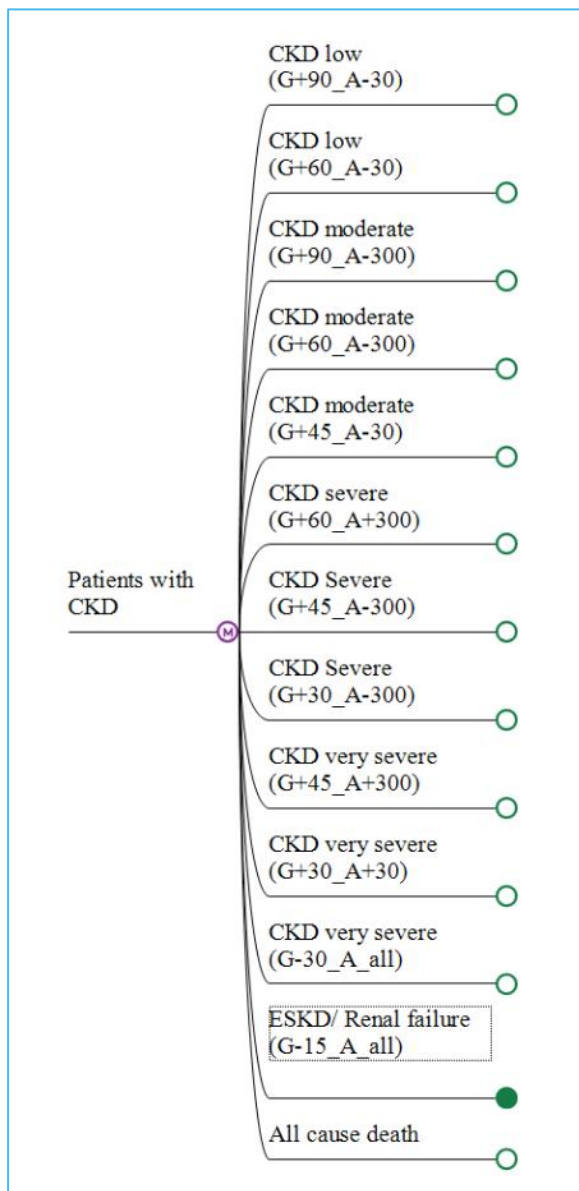
Wszystkie przypadki zgonów w modelu przesunięto do stanu „zgon z jakiegokolwiek przyczyny”. Śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych i z jakiegokolwiek przyczyny szacowano za pomocą równań ryzyka.

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

Nazwa stanu zdrowia 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

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 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 umożliwia 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 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

Charakterystyka	Wartość	Źródło danych
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 ciężowa	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

Charakterystyka	Wartość	Źródło danych
Kortykosteroidy	2,9%	Hippisley-Cox 2018
Pozostałe		
Normalna tolerancja glukozy (NGT)	■	Obliczone w oparciu o EMPA-KIDNEY
Stan przedcukrzycowy	■	Obliczone w oparciu o EMPA-KIDNEY

6.2 Progresa 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 2023*.

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 (<i>CKD-PC</i>)
-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%

Spadek eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Odsetek pacjentów w kohorcie PChN (CKD-PC)
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 2019 roku, opublikowane w Roczniku Demograficznym 2021 przez Główny Urząd Statystyczny (*RD GUS 2021*).

Na dzień sporządzania analizy dostępne były już dane zgonów według wieku i płci w Polsce za rok 2021 (*RD GUS 2022*), jednakże ze względu na pandemię koronawirusa COVID-19 w tym roku zaobserwowano znaczny wzrost śmiertelności, szczególnie wśród osób starszych. Wykorzystywanie danych z roku 2021 wiązałoby się z przyjęciem założenia, że efekt pandemii nie jest jednorazowy i zwiększona śmiertelność spowodowana zachorowaniem na koronawirusa będzie utrzymywać się również w przyszłych latach. Założenie takie uznano za nierealistyczne i w analizie podstawowej zdecydowano się korzystać z danych dotyczących umieralności za 2019 rok.

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 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), 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 08/01/2021) i w efekcie, kalkulację wskaźnika ICUR.

7.1.2 Wyszukiwanie danych źródłowych

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.

Wyszukiwanie przeprowadzono 7 lipca 2023 r. w bazie informacji medycznej *MEDLINE* (poprzez *PubMed*) w oparciu o skonstruowaną strategię wyszukiwania, co zapewniło odnalezienie wiarygodnych publikacji. Zastosowano ograniczenia dotyczące daty publikacji (ograniczając publikacje do opublikowanych w ostatnich 5 latach) oraz rodzaju badania (poszukiwano wyłącznie przeglądów systematycznych).

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.

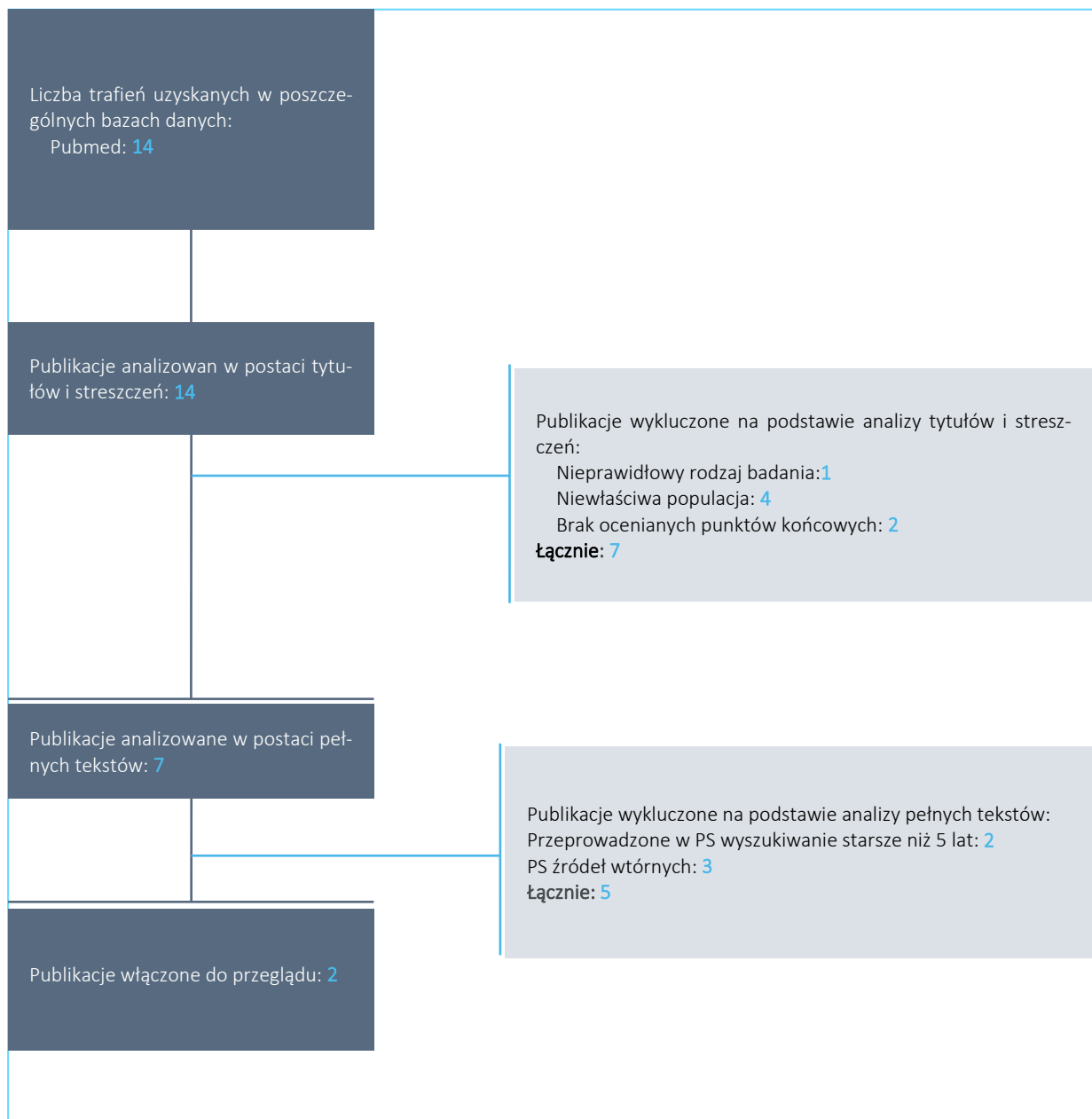
Jardiance (empagliflozyna) | u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

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	202 065
#2	chronic renal disease	197 707
#3	CKD	43 886
#4	#1 OR #2 OR #3	223 988
#5	stage[tw] OR stages[tw]	1 320 178
#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]	350 450
#7	#4 AND #5 AND #6	1 024
#8	Filters: Systematic Review, in the last 5 years	14

W wyniku zastosowania wyżej opisanych strategii wyszukiwania uzyskano łącznie 14 rekordów. Po wstępnym przeanalizowaniu tytułów i streszczeń, do dalszej analizy w postaci pełnych tekstów włączono 7 publikacji, z których trzy spełniły predefiniowane kryteria włączenia. 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.



Przeglądy *Chuasuan 2020* oraz *Howell 2019* wykluczono ze względu na datę ich przeprowadzenia (w PS *Chuasuan 2020* włączano publikacje z datą do kwietnia 2017 r., w PS *Howell 2019* – z datą do grudnia 2017 r.). Publikacje *Busink 2023* oraz *Yang 2021* były natomiast przeglądami analiz ekonomicznych, skupiających się wyłącznie na pacjentach w końcowym stadium niewydolności nerek – zostały więc wykluczone ze względu na przedstawienie wtórnych wartości użyteczności. Podobnie przegląd *Budhram 2020*, którego autorzy przeprowadzili aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie CADTH, dotyczącym dializoterapii u chorych w końcowym stadium niewydolności nerek.

Ostatecznie do przeglądu badań użyteczności włączono dwie prace: *Cooper 2020* oraz *Elshahat 2020*. W publikacjach tych zidentyfikowano wyniki dotyczące użyteczności stanów zdrowia w poszczególnych stanach przewlekłej choroby nerek (PChN 2 - 5), będących głównymi wynikami użyteczności przyjętymi w modelu farmakoekonomicznym, a także użyteczności dla dializoterapii oraz stanu po przeszepie nerki. W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano jedynie część wyników z rekomendowanego zestawu użyteczności, przyjętego w modelu farmakoekonomicznym. Poszukiwane wartości użyteczności dla zdarzeń wyróżnionych w modelu przedstawiono w tabeli poniżej.

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 16.2.5).

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	<i>Jesky 2016</i>
G-15_A+300	0,730	0,62	1,00	

^ założenie własne autorów modelu globalnego;

1 The Chronic Kidney Disease Progression Model – Assessing the cost-effectiveness of Empagliflozin in Chronic Kidney Disease Technical report: v13.0. 26 June, 2023. Dokument niepublikowany, dostarczony przez Wnioskodawcę.

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 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*.

Wyceny jednostkowe leków oparto na aktualnym obwieszczeniu Ministerstwa Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (*MZ 20/06/2023*). Pomocniczo korzystano również z danych NFZ dotyczących całkowitej kwoty refundacji leków w 2022 roku (*NFZ 01/03/2023*).

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.543.7.2023*).

Tabela 15. Średnie ceny punktu rozliczeniowego dla świadczeń opieki zdrowotnej w 2023 roku.

Kategoria świadczeń w modelu	Średnia cena pkt w 2023
SZP- wartości hospitalizacji dogrup JGP	1,72 zł
AOS- wizyty ambulatoryjne (np. W11, W12)	1,67 zł
dializoterapia	1,43 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). [REDACTED]

Tabela 16. Obecne [REDACTED] warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (MZ 20/06/2023).

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania ¹⁾	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1) Podstawą grupy limitowej jest prezentacja Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Jardiance® obejmują również instrument dzielenia ryzyka (RSS [REDACTED]) (szczegóły zob. Rozdział 3).

W tabeli poniżej podsumowano koszt jednostkowy opakowania Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg w zależności od przyjętej perspektywy oraz uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Tabela 17. Koszt jednostkowy Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.

Perspektywa/RSS	Perspektywa płatnika publicznego	Perspektywa wspólna
Z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]
Bez uwzględnienia RSS	116,38 zł	170,38 zł

W analizie przyjęto dawkowanie zgodne z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Jardiance*) oraz dawkowaniem w badaniu *EMPA-KIDNEY* (*Herrington 2023*), tj. 10 mg (1 tabletka) empagliflozyny raz na dobę. Według przyjętego dawkowania, opakowanie jednostkowe wystarcza na 28 dni terapii empagliflozyną.

Na podstawie powyższych danych oszacowano dzienny oraz roczny koszt terapii empagliflozyną w wariacie bez proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz w wariacie uwzględniającym RSS.

Tabela 18. Dzienny i roczny koszt terapii empagliflozyną z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz wspólnej (PPP+P), z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.

Perspektywa/RSS	Dzienny koszt terapii		Roczny koszt terapii	
	PPP	PPP+P	PPP	PPP+P
Z uwzględnieniem RSS	■	■	■	■
Bez uwzględnienia RSS	4,16 zł	6,09 zł	1 518,14 zł	2 222,55 zł

W przypadku uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka, roczny koszt leczenia empagliflozyną wynosi ■ z perspektywy płatnika oraz ■ z perspektywy wspólnej. W wariacie bez uwzględnienia RSS koszt ten wzrasta do 1,5 tys. zł z perspektywy płatnika oraz 2,2 tys. zł z perspektywy wspólnej.

8.1.2 Dapagliflozyna (produkt leczniczy Forxiga)

Koszty leczenia dapagliflozyną (produkt leczniczy Forxiga) oszacowano w celu przeprowadzenia porównania terapii EMPA + SoC vs DAPA + SoC w ramach analizy minimalizacji-kosztów (CMA).

Koszt jednostkowy opakowania preparatu Forxiga® (dapagliflozyna) pobrano z wykazu leków refundowanych (lista A1, MZ 20/06/2023), jego warunki finansowania przedstawia kolejna tabela.

Tabela 19. Obecne warunki finansowe refundacji leku Forxiga® (MZ 20/06/2023).

Prezentacja	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Limit finansowania ¹⁾	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg	153,90 zł	161,60 zł	178,14 zł	178,14 zł	30%	53,44 zł

1) Podstawą grupy limitowej jest prezentacja Forxiga, 30 tabl. a 10 mg.

Dapagliflozyna jest objęta refundacją w populacji dorosłych pacjentów z PChN z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (MZ 20/06/2023), tj. populacji częściowo pokrywającej się z populacją docelową leku Jardiance (szczegóły zob. APD Jardiance 2023).

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

Z uwagi na brak jawnych informacji odnośnie ewentualnego instrumentu dzielenia ryzyka dla leku Forxiga, w analizie podstawowej przyjęto ceny urzędowe Forxiga. [REDACTED]

[REDACTED] zob.

Rozdział 12.2, Tabela 60).

W tabeli poniżej podsumowano koszt jednostkowy opakowania Forxiga, a także koszty dzienne oraz roczne leczenia dapagliflozyną w analizie podstawowej.

Tabela 20. Koszty jednostkowe Forxiga 30 tabl. a 10 mg oraz koszty dzienne i roczne terapii dapagliflozyną, perspektywa płatnika publicznego (PPP) i perspektywa wspólna (PPP+P).

Perspektywa	Koszt jednostkowy Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg	Dzienny koszt terapii	Roczny koszt terapii
Płatnika publicznego (PPP)	124,70 zł	4,16 zł	1 518,22 zł
Płatnika i pacjenta (PPP+P)	178,14 zł	5,94 zł	2 168,85 zł

Roczny koszt leczenia dapagliflozyną wynosi 1,5 tys. zł z perspektywy płatnika publicznego oraz 2,2 tys. zł z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta.

8.1.3 Standardowe leczenie przewlekłej choroby nerek (SoC)

Zgodnie z analizą problemu decyzyjnego (*APD Jardiance 2023*) 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.

Jako grupy lekowe zalecane w ramach wytycznych praktyki klinicznej w celu spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek, objęte finansowaniem w Polsce, wymienia się blokery receptora angiotensynowego (ARB), inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny) oraz statyny (*APD Jardiance 2023*).

W badaniu klinicznym *EMPA-KIDNEY* w populacji docelowej w ramach farmakoterapii standardowej stosowano różne grupy leków, w szczególności: inhibitory układu renina-angiotensyna (RAS, tj. inhibitory ACE lub leki z grup ARB), leki moczopędne (diuretyki) oraz leki wpływające na gospodarkę lipidową (statyny).

[REDACTED]

W tabeli poniżej zestawiono terapie włączone do SoC oraz częstość ich stosowania w badaniu *EMPA-KIDNEY*, [REDAKTOWANE]

Tabela 21. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu *EMPA-KIDNEY* [REDAKTOWANE]

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

Dla każdej grupy terapeutycznej zidentyfikowano przypisaną jej w ramach listy refundacji aptecznej (załącznik A1 do *MZ 20/06/2023*) grupę limitową. Na podstawie opublikowanych przez Centralę Narodowego Funduszu Zdrowia danych dotyczących wielkości kwot refundacji za rok 2022 (*NFZ 01/03/2023*). Z każdej z wyszukanych grup limitowych wyodrębniono preparaty, które przekroczyły arbitralny próg odcięcia 3% całkowitej kwoty refundacji w danej grupie limitowej w 2022 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 16.3.

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

Tabela 22. Miesięczny oraz roczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego PChN.

	Miesięczny koszt terapii	Roczny koszt terapii
Perspektywa płatnika publicznego	38,66 zł	463,93 zł
Perspektywa wspólna płatnika i pacjenta	87,29 zł	1 047,44 zł

Całkowity roczny koszt optymalnej farmakoterapii wyniósł **464 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 23. 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
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 24. 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 25. Koszt świadczeń wykorzystanych do obliczenia kosztów stanów zdrowotnych, uwzględnionych w modelu.

Zdarzenie kliniczne	Przypisany koszt świadczenia	Źródło/komentarz
Opieka szpitalna (hospitalizacja)	4 385,28 zł	Średnia wartość jednostek hospitalizacji w ramach JGP L83 „Przewlekła niewydolność nerek” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Wizyty ambulatoryjne	125,25 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (<i>NFZ 12/2023/DSOZ</i>)
Wezwanie karetki	814,44 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 8/2023/IV</i>)
Wizyta na SOR	434,50 zł	Średnia z kosztów świadczeń diagnostycznych udzielanych pacjentom (<i>NFZ 125/2022/DSM</i>)
Opieka na intensywnej terapii	4 796,47 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	51,88 zł	Oszacowanie w oparciu o liczbę osób objętych opieką lekarza POZ (<i>UR NFZ 8/2023/IV</i>) oraz stawkę kapitacyjną dla świadczenia lekarza POZ (<i>NFZ 3/2023/DSOZ</i>)

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 12/2023/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 (1 259, narastająco od początku roku do końca IV kwartału 2022 roku) oraz liczbę świadczeń i osób, którym te świadczenia zostały udzielone

przez zespoły ratownictwa medycznego (2 362 460, narastająco od początku roku do końca II półrocza 2022 r; *UR NFZ 8/2023/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 125/2022/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 2022 r. (1,11), tj. 4 796,47 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 8/2023/IV*) oraz stawkę kapitałową dla świadczenia lekarza POZ (*NFZ 3/2023/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 26. 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	1 103,96 zł
G+90_A-300	G1 * A2	1 394,38 zł
G+90_A+300	G1 * A3	1 733,30 zł
G+60_A-30	G2 * A1	1 103,96 zł
G+60_A-300	G2 * A2	1 394,38 zł
G+60_A+300	G2 * A3	1 733,30 zł

Nazwa stanu zdrowia wykorzystana w modelu	Stany zdrowotne wg klasyfikacji KDIGO	Oszacowany koszt przypisany do stanu zdrowotnego
G+45_A-30	G3a * A1	1 151,25 zł
G+45_A-300	G3a * A2	1 394,21 zł
G+45_A+300	G3a * A3	1 786,55 zł
G+30_A-30	G3b * A1	1 393,14 zł
G+30_A-300	G3b * A2	1 619,80 zł
G+30_A+300	G3b * A3	1 888,29 zł
G+15_A-30	G4 * A1	1 656,43 zł
G+15_A-300	G4 * A2	1 782,09 zł
G+15_A+300	G4 * A3	2 321,14 zł
G-15_A-30	G5 * A1	2 068,00 zł
G-15_A-300	G5 * A2	1 931,75 zł
G-15_A+300	G5 * A3	3 365,86 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 2023*), zatem zabieg ten nie wpłynie 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 (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 2022*), 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 27. Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych

Parametr kosztowy	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna (PPP+P)
Zawał mięśnia sercowego	13 966 zł	14 086 zł
Niestabilna dławica piersiowa	971 zł	999 zł
Udar niedokrwieny mózgu	20 436 zł	20 441 zł
Przewlekła niewydolność serca	6 593 zł	6 597 zł
Przemijający atak niedokrwieny	3 561 zł	3 561 zł
Choroba tętnic obwodowych	2 952 zł	2 952 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 28. Podsumowanie kosztów procedur związanych z przeszczepieniem nerki.

Procedura	Koszt procedury	Źródło/komentarz
Kwalifikacja do przeszczepienia nerki – badania wstępne	2 302,71 zł	NFZ 171/2022/DSOZ, NFZ 87/2022/DSOZ, AE Levemir 2014
Monitorowanie chorych zakwalifikowanych do przeszczepu nerki/trzustki/wątroby	345,72 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	274,38 zł	NFZ 87/2022/DSOZ
Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.*	78 413,08 zł	NFZ 127/2022/DSOZ
Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	4 023,03 zł	NFZ 57/2023/DSOZ
Leki i powikłania przeszczepu	17 327,50 zł (PPP) 17 718,91 zł (PPP+P)	AE Levemir 2014 (koszy zaktualizowane o CPI)
Suma	102 686,42 zł (PPP) 103 077,83 zł (PPP+P)	-

Koszt kwalifikacji do przeszczepienia nerki zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ 171/2022/DSOZ („Kwalifikacja do przeszczepienia nerki – badania wstępne” w warunkach ambulatoryjnych) oraz Zarządzenia NFZ 87/2022/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 87/2022/DSOZ.

Do oszacowania kosztu wstępnej diagnostyki dawcy żywego wybrano koszt świadczenia „Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby” z Zarządzenia NFZ 87/2022/DSOZ, natomiast udział żywych dawców obliczono w oparciu o dane dotyczące liczby przeszczepień nerki od dawcy żywego oraz przeszczepień tylko nerki z raportów Poltransplant (*Biuletyn Poltransplant 2019, Biuletyn Poltransplant 2020, Biuletyn Poltransplant 2021, Biuletyn Poltransplant 2022*) – według najbardziej aktualnych danych (na 2021 rok) udział dawców żywych wynosi 5,84%.

Jako koszt przeszczepienia nerki przyjęto koszt świadczenia „Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.” (NFZ 127/2022/DSOZ), natomiast koszty monitorowania chorego po przeszczepie zaczerpnięto z Zarządzenia NFZ 57/2023/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 2022.

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

Tabela 29. Podsumowanie kosztów schyłkowej choroby nerek

Parametr kosztowy	Koszt parametru	Źródło/komentarz
Przeszczepienie nerki (koszt zdarzenia)	102 686 zł (PPP) 103 078 zł (PPP+P)	Szczegółowy opis kosztów i źródeł zob. Tabela 28
Dializoterapia otrzewnowa (koszty roczne)	119 193 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Hemodializoterapia (koszty roczne)	91 447 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Leczenie zachowawcze (koszty roczne)	1 431 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)	125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Ostre uszkodzenie nerek- hospitalizacja (koszt zdarzenia)	9 740 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP L82 „Ostra niewydolność nerek” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Zapalenie otrzewnej (koszt zdarzenia)	3 068 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP F46 „Choroby jamy brzusznej”
Zakrzepica dostępu żylnego (koszt zdarzenia)	5 405 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP Q52 „Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym”
Zakażenia krwi (koszt zdarzenia)	125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)

Koszty leczenia nerkozastępczego, 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 nerkozastępczej, 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 12/2023/DSOZ). Koszty wyszczególnionych powikłań: zapalenia otrzewnej oraz zakrzepicy dostępu żylnego zaczerpnięto z danych dot. hospitalizacji w ramach JGP, odpowiednio: F46 „Choroby jamy

brzuszej” oraz Q52 „Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym”, a koszt leczenia zakażeń krwi naliczono według świadczenia W12. „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu” (NFZ 12/2023/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 12/2023/DSOZ), tj. 125,25 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 13 186,53 zł, natomiast pozostałych złamań na 6 172,56 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 12/2023/DSOZ) w wysokości 125,25 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 73,48 zł (NFZ 12/2023/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” (12 300 zł) oraz S56 „Posocznica o ciężkim przebiegu” (18 320 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 12/2023/DSOZ), tj. 73,48 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. 6 322 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. 4 385,28 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 30. Podsumowanie kosztów amputacji

Parametr kosztowy	Koszt parametru	Źródło/komentarz
Amputacja nogi	15 796,77 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP H72 „Amputacje rozległe i duże” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)

Parametr kosztowy	Koszt parametru	Źródło/komentarz
Amputacja palucha	1 626,20 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	1 626,20 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 31. Zestawienie parametrów modelu w analizie kosztów-uzyteczności (CUA) – analiza podstawowa.

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Charakterystyka demograficzno-kliniczna		
Wiek	██████	██████
Wzrost	██████	██████
Odsetek mężczyzn	██████	██████
Palenie papierosów	██████	██████
Wartość współczynnika eGFR	██████████	██████
Wartość uACR	████████	██████
Poziom hemoglobiny glikowanej (Hb1Ac)	██████	██████
BMI	████████	██████
Cholesterol całkowity (TC)	████████	██████
HDL	████████	██████
Ciśnienie rozkurczowe krwi	████████	██████
Rasa		
Rasa kaukaska	██████	██████
Rasa czarna	██████	██████
Azjaci i Hindusi	██████	██████
Mieszkańcy Hiszpańskich Antyli	██████	██████
Odsetek chorych na PChN wg eGFR		
G1	██████	██████
G2	██████	██████

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
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 ciężowa	■	■
Schizofrenia lub choroba afektywna dwu-biegunowa	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)	■	■
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 pacjentów z badania kohortowego CRIC czasu do wystąpienia zdarzeń klinicznych (<i>Grams 2021</i>)
A1- G3a	1,5%	
A1- G3b	1,5%	
A1- G4/5	5,5%	
A2- G1/2	2,1%	
A2- G3a	2,8%	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz	
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%		
A1- G3a	0,4%		
A1- G3b	0,6%		
A1- G4/5	2,3%		
A2- G1/2	1,2%		
A2- G3a	0,6%	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>)	
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		
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,01		
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,16	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	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		
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		

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
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	
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	2,41	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	2,82	
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	
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	4,01	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	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>
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>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	81,3%	Vidal-Petiot 2018
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	94,2%	Vidal-Petiot 2018
Ryzyko zaburzeń metabolicznych		
nadczynność przytarczyc – podział względem eGFR		
eGFR 89-60 ml/min/1,73 m ²	20,3%	
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%	Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)
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%	
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	7,3%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	13,0%	Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu); dla przedziału eGFR < 20 ml/min/1,73 m ² dane z Vestergaard 2020
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%	
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	4,1%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	5,7%	Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)
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%	
GFR 59-50 ml/min/1,73 m ²	5,7%	
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	4,1%	Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)
GFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	14,6%	
GFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	26,0%	
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%	Moranne 2009 (dane odczytane z wykresu)
GFR 49-40 ml/min/1,73 m ²	2,4%	

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
GFR 39-30 ml/min/1,73 m ²	4,1%	
GFR 29-20 ml/min/1,73 m ²	4,1%	
GFR < 20 ml/min/1,73 m ²	33,3%	
hypokalcemia – 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 kostnych (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
Ryzyko nowotworów (częstość wystąpienia zdarzenia / 1000 pacjento-lat)		
Rak nerki		
eGFR ≥ 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

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	1,08	Lowrance 2014
Rak urotelialny		
eGFR ≥ 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
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		

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
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
Odsetek zgonów u chorych stosujących dializoterapię otrzewnową	84,7%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
przeszczep nerki		
Odsetek chorych poddanych przeszczepieniu nerki	0,0%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020
Odsetek chorych stosujących dializoterapię otrzewnową zamiast przeszczepu nerki	1,6%	obliczenia w oparciu o raport UKRR 2020

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

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
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
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	29,49	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m ²	31,54	w oparciu o Schrauben 2020
uACR \geq 300 mg/g		
eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²	45,00	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	41,67	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	39,36	w oparciu o Schrauben 2020
eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m ²	38,59	w oparciu o Schrauben 2020

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
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 pacjentów-lat	■	■
częstość zgonu u chorych niepoddanych hospitalizacji z dowolnej przyczyny / 100 pacjentów-lat	■	■
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>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR 10-29 mg/g		
eGFR \geq 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 \geq 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 \geq 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 \geq 90 ml/min/1,73 m ²	1,00	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 75-89 ml/min/1,73 m ²	1,03	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 60-74 ml/min/1,73 m ²	1,09	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	1,52	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 30-44 ml/min/1,73 m ²	2,40	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR 15-29 ml/min/1,73 m ²	13,51	<i>Matsushita 2010</i>
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	13,51	<i>Matsushita 2010</i>
Połączone oszacowania skorygowanych współczynników ryzyka dla wszystkich pacjentów z uACR 10-29 mg/g		
eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m ²	1,63	<i>Matsushita 2010</i>

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz	
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			
Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg)	z uwzględnieniem RSS	PPP: ██████████ PPP+P: ██████████	w oparciu o MZ 20/06/2023 oraz dane od Wnioskodawcy
	bez uwzględnienia RSS	PPP: 116,38 zł PPP+P: 170,38 zł	w oparciu o MZ 20/06/2023
Roczne koszty terapii			
EMPA z uwzględnieniem RSS	PPP: ██████████ PPP+P: ██████████	w oparciu o MZ 20/06/2023 oraz dane od Wnioskodawcy	
EMPA bez uwzględnienia RSS	PPP: 1 518,14 zł PPP+P: 2 222,55 zł	w oparciu o MZ 20/06/2023	
Optymalne leczenie farmakologiczne (SoC)	PPP: 463,93 zł PPP+P: 1 047,44 zł	w oparciu o NFZ 01/03/2023, MZ 20/06/2023	
Koszty stanów zdrowotnych (koszty roczne)			

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
G+90_A-30	PPP: 1 104 zł PPP+P: 1 104 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+90_A-300	PPP: 1 394 zł PPP+P: 1 394 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+90_A+300	PPP: 1 733 zł PPP+P: 1 733 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+60_A-30	PPP: 1 104 zł PPP+P: 1 104 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+60_A-300	PPP: 1 394 zł PPP+P: 1 394 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+60_A+300	PPP: 1 733 zł PPP+P: 1 733 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+45_A-30	PPP: 1 151 zł PPP+P: 1 151 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+45_A-300	PPP: 1 394 zł PPP+P: 1 394 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+45_A+300	PPP: 1 787 zł PPP+P: 1 787 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+30_A-30	PPP: 1 393 zł PPP+P: 1 393 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+30_A-300	PPP: 1 620 zł PPP+P: 1 620 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+30_A+300	PPP: 1 888 zł PPP+P: 1 888 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+15_A-30	PPP: 1 656 zł PPP+P: 1 656 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+15_A-300	PPP: 1 782 zł PPP+P: 1 782 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G+15_A+300	PPP: 2 321 zł PPP+P: 2 321 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
G-15_A-30	PPP: 2 068 zł PPP+P: 2 068 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G-15_A-300	PPP: 1 932 zł PPP+P: 1 932 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
G-15_A+300	PPP: 3 366 zł PPP+P: 3 366 zł	na podstawie <i>Pollock 2022</i> , oraz param. w formie tabelarycznej: (zob. Tabela 25, Rozdział 8.2)
Koszty powikłań sercowo-naczyniowych (koszt leczenia ostrego zdarzenia)		
Zawał mięśnia sercowego	PPP: 13 966 zł PPP+P: 14 086 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Niestabilna dławica piersiowa	PPP: 971 zł PPP+P: 999 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Udar niedokrwienny mózgu	PPP: 20 436 zł PPP+P: 20 441 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Przewlekła niewydolność serca	PPP: 6 593 zł PPP+P: 6 597 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Przemijający atak niedokrwienny	PPP: 3 561 zł PPP+P: 3 561 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Choroba tętnic obwodowych	PPP: 2 952 zł PPP+P: 2 952 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszty schyłkowej fazy choroby nerek		
Leczenie zachowawcze (koszty roczne)	PPP: 1 431 zł PPP+P: 1 431 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP L86 „Badania w zakresie dróg moczowych” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Dializoterapia otrzewnowa (koszty roczne)	PPP: 119 193 zł PPP+P: 119 193 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Hemodializoterapia (koszty roczne)	PPP: 91 447 zł PPP+P: 91 447 zł	Oszacowanie w oparciu o NFZ 68/2023/DSOZ
Przeszczepienie nerki (koszt zdarzenia)	PPP: 102 686 zł PPP+P: 103 078 zł	param. w formie tabelarycznej (zob. Tabela 28, Rozdział 8.3.2)
Ostre uszkodzenie nerek- leczenie ambulatoryjne (koszt zdarzenia)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Ostre uszkodzenie nerek- hospitalizacja (koszt zdarzenia)	PPP: 9 740 zł PPP+P: 9 740 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP L82 „Ostra niewydolność nerek” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Zapalenie otrzewnej (koszt zdarzenia)	PPP: 3 068 zł PPP+P: 3 068 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP F46 „Choroby jamy brzusznej” ” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Zakrzepica dostępu żylnego (koszt zdarzenia)	PPP: 5 405 zł PPP+P: 5 405 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP Q52 „Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym”

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Zakażenia krwi (koszt zdarzenia)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Koszty zaburzeń metabolicznych i mineralnych		
Kwasica metaboliczna (koszty roczne)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Hiperkaliemia (koszt zdarzenia)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Hiperfosfatemia (koszty roczne)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Nadczynność przytarczyc (koszty roczne)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Hiperurykemia/dna moczanowa (koszty roczne)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Hipokalcemia (koszty roczne)	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Koszty powikłań kostnych (koszt zdarzenia)		
Złamania szyjki kości udowej	PPP: 13 187 zł PPP+P: 13 187 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>) "
Inne złamania	PPP: 6 173 zł PPP+P: 6 173 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszty zakażeń (koszt zdarzenia)		
Zakażenia dróg oddechowych	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Zakażenie dróg moczowych	PPP: 73 zł PPP+P: 73 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Zakażenia skóry i tkanek miękkich	PPP: 73 zł PPP+P: 73 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Zakażenie przewodu pokarmowego	PPP: 125 zł PPP+P: 125 zł	W12. Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Zapalenie mięśni	PPP: 73 zł PPP+P: 73 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Zakażenia OUN	PPP: 12 300 zł PPP+P: 12 300 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Sepsa (posocznica)	PPP: 18 320 zł PPP+P: 18 320 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszty niedokrwistości (koszty roczne)		
Niedokrwistość	PPP: 73 zł PPP+P: 73 zł	W11. Świadczenie specjalistyczne 1-go typu (NFZ 12/2023/DSOZ)
Koszty nowotworów (koszty roczne)		

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
Rak nerki	PPP: 6 322 zł PPP+P: 6 322 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Rak urotelialny	PPP: 6 322 zł PPP+P: 6 322 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszty hospitalizacji niezależnie od przyczyny (koszt zdarzenia)		
Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	PPP: 4 385,28 zł PPP+P: 4 385,28 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Koszty amputacji		
Amputacja nogi	15 796,77 zł	Koszt hospitalizacji w ramach JGP H72 „Amputacje rozległe i duże” (<i>statystyki.nfz.gov.pl</i>)
Amputacja palucha	1 626,20 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	1 626,20 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		

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
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 złamania	-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
Efekty inkrementalne leczenia EMPA + SoC względem stanów zdrowotnych		
eGFR: G2A2	■	■
eGFR: G2A3	■	■
eGFR: G3aA1	■	■

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
eGFR: G3aA2	■	[REDACTED]
eGFR: G3aA3	■	[REDACTED]
eGFR: G3bA1	■	[REDACTED]
eGFR: G3bA2	■	[REDACTED]
eGFR: G3bA3	■	[REDACTED]
eGFR: G4A1	■	[REDACTED]
eGFR: G4A2	■	[REDACTED]
eGFR: G4A3	■	[REDACTED]
uACR: G2A2	■	[REDACTED]
uACR: G2A3	■	[REDACTED]
uACR: G3aA1	■	[REDACTED]
uACR: G3aA2	■	[REDACTED]
uACR: G3aA3	■	[REDACTED]
uACR: G3bA1	■	[REDACTED]
uACR: G3bA2	■	[REDACTED]
uACR: G3bA3	■	[REDACTED]
uACR: G4A1	■	[REDACTED]
uACR: G4A2	■	[REDACTED]
uACR: G4A3	■	[REDACTED]
[REDACTED]		
Amputacja nogi	■	[REDACTED]
Amputacja palucha	■	[REDACTED]

Parametr modelu	Wartość w analizie podstawowej	Źródło/komentarz
uACR: G4A2	■	■
uACR: G4A3	■	■
■		
Amputacja nogi	■	■
Amputacja palucha	■	■
Amputacja stopy	■	■
■		
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

Tabela 32. Zestawienie parametrów analizy minimalizacji kosztów (CMA) – analiza podstawowa.

Parametr modelu	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna (PPP+P)	Źródło/komentarz
Koszty lekowe- jednostkowe			
Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg)	z uwzględnieniem RSS	■	w oparciu o MZ 20/06/2023 oraz dane od Wnioskodawcy
	bez uwzględnienia RSS	116,38 zł	170,38 zł w oparciu o MZ 20/06/2023
Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg	124,70 zł	178,14 zł	w oparciu o MZ 20/06/2023
Roczne koszty terapii			
Empagliflozyna	z uwzględnieniem RSS	■	w oparciu o MZ 20/06/2023 oraz dane od Wnioskodawcy

Parametr modelu	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna (PPP+P)	Źródło/komentarz
bez uwzględnienia RSS	1 518,14 zł	2 222,55 zł	w oparciu o MZ 20/06/2023
Dapagliflozyna	1 518,22 zł	2 168,85 zł	w oparciu o MZ 20/06/2023
Optymalne leczenie farmakologiczne (SoC)	463,93 zł	1 047,44 zł	w oparciu o MZ 20/06/2023

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 ($n=1\ 000$).

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

Tabela 33. 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

Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło zmienności
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
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	■	■	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 uACR w stanie G4A1	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	■	■	95% przedział ufności
Koszt przeszczepienia nerek od zmarłego dawcy	82 462 zł	123 693 zł	+/- 25% względem wartości podstawowej
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	■	■	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+45_A+300	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	■	■	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+30_A-30	■	■	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 G3bA2	■	■	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+30_A+300	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	■	■	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA3	■	■	95% przedział ufności
Koszt hemodializy	73 158 zł	109 737 zł	+/- 25% względem wartości podstawowej

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

Tabela 34. 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	10 lat	Założenie własne
S1b	Horyzont czasowy – 30 lat	(około 50 lat)	30 lat	

Numer	Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło założenia
S2	Dyskontowanie 5% i 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 2011</i>
S10	Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (<i>Ustawa 2011</i>)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 zł) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w drugim etapie podwyższenia marży	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw). [https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

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 wariacji 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 określone 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 16.2, str. 141). Porównania wyników odnalezionych analiz z wynikami otrzymanymi w niniejszej analizie dokonano w Dyskusji (Rozdział 14, str. 137).

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 35. Badania RCT w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Charakterystyka badania / populacji	CRIC	Model (badanie EMPA-KIDNEY)
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.

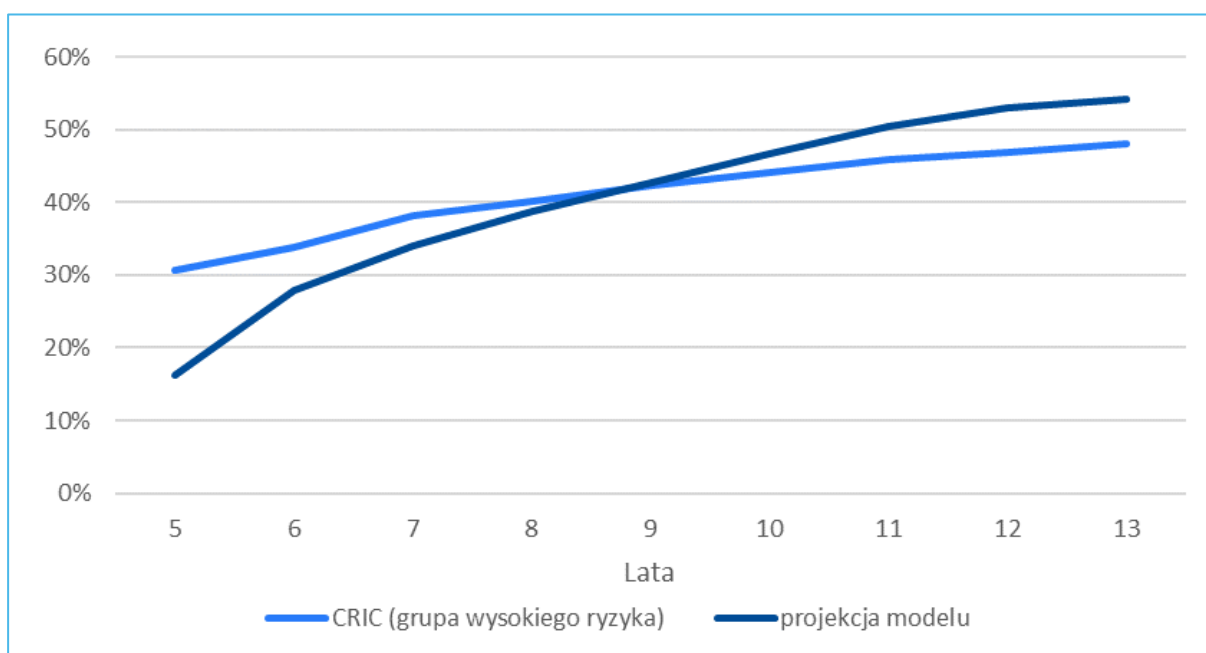
Ze względu na fakt, że w badaniu CRIC nie stosowano inhibitorów SGLT-2, w ramach walidacji wyniki badania CRIC porównano z projekcjami modelu ekonomicznego dla strategii leczenia standardowego (SoC). Wyniki walidacji przedstawiono w tabeli.

Tabela 36. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badania CRIC dla skumulowanego 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-użyteczności i kosztów-efektywności (EMPA + SoC vs SoC)

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami dotyczącymi analiz oceny technologii medycznych, przedstawionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. (MZ 08/01/2021), 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* (175 926 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-użyteczności (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 37. 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) 15 498 zł (bez RSS)	3 842 zł	██████████ (z RSS) 11 655 zł (bez RSS)
w tym Jardiance	██████████ (z RSS) (bez RSS)	0 zł	██████████ (z RSS) (bez RSS)
Monitorowanie (koszty stanów)	15 807 zł	15 052 zł	755 zł
Zdarzenia niepożądane	146 zł	40 zł	107 zł
Leczenie nerkozastępcze	50 761 zł	81 503 zł	-30 742 zł
ESKD (leczenie zachowawcze)	505 zł	549 zł	-44 zł
Powikłania CVD	30 250 zł	27 229 zł	3 021 zł
Anemia	207 zł	191 zł	17 zł
Inne powikłania CKD	840 zł	761 zł	80 zł
Powikłania kostne	5 253 zł	4 621 zł	632 zł
Ostre uszkodzenie nerek	3 608 zł	3 636 zł	-27 zł
Zakażenia	5 787 zł	5 291 zł	496 zł
Nowotwory	44 zł	32 zł	13 zł
Całkowity koszt	██████████ (z RSS) 128 707 zł (bez RSS)	142 746 zł	██████████ (z RSS) -14 038 zł (bez RSS)

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE] (z RSS) i 128,7 tys. zł (bez RSS). Koszt w ramieniu komparatora wynosi 142,7 tys. zł.

Analogiczne zestawienie kosztów z perspektywy płatnika publicznego (PPP) przedstawia Tabela 38.

Tabela 38. 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)	[REDAKTOWANE] (z RSS) 9 394 zł (bez RSS)	1 702 zł	[REDAKTOWANE] (z RSS) 7 692 zł (bez RSS)
w tym Jardiance	[REDAKTOWANE] (z RSS) 7 195 zł (bez RSS)	0 zł	[REDAKTOWANE] (z RSS) 7 195 zł (bez RSS)
Monitorowanie (koszty stanów)	15 807 zł	15 052 zł	755 zł
Zdarzenia niepożądane	146 zł	40 zł	107 zł
Leczenie nerkozastępcze	50 732 zł	81 460 zł	-30 728 zł
ESKD (leczenie zachowawcze)	505 zł	549 zł	-44 zł
Powikłania CVD	30 118 zł	27 114 zł	3 005 zł
Anemia	207 zł	191 zł	17 zł
Inne powikłania CKD	840 zł	761 zł	80 zł
Powikłania kostne	5 253 zł	4 621 zł	632 zł
Ostre uszkodzenie nerek	3 608 zł	3 636 zł	-27 zł
Zakażenia	5 787 zł	5 291 zł	496 zł
Nowotwory	44 zł	32 zł	13 zł
Całkowity koszt	[REDAKTOWANE] (z RSS) 122 443 zł (bez RSS)	140 446 zł	[REDAKTOWANE] (z RSS) -18 004 zł (bez RSS)

Średni koszt w ramieniu stosującym empagliflozynę w horyzoncie życia jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE] (z RSS) i 122,4 tys. zł (bez RSS). Koszt w ramieniu komparatora wynosi 140,4 tys. zł.

11.1.2 Zestawienie wyników zdrowotnych

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

- 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 39. 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]	12,55	10,92	1,63
Czas całkowitego przeżycia, dyskontowany [lata]	9,56	8,51	1,05
Przeżycie skorygowane o jakość [QALY]			
Lata życia skorygowane o jakość, niedyskontowane [QALY]	9,30	8,03	1,28
Lata życia skorygowane o jakość, dyskontowane [QALY]	7,11	6,26	0,84

Średni czas dalszego przeżycia chorych leczonych empagliflozyną wynosi 9,56, podczas gdy w ramieniu leczenia standardowego – 8,51 lat (efekt netto terapii dodanej: 1,05 LYG). Liczba lat życia skorygowanych o jakość, przypadająca na jednego chorego w horyzoncie dożywotnim, wynosi średnio 7,11 QALY w ramieniu empagliflozyny oraz 6,26 QALY w ramieniu leczenia standardowego (efekt netto: 0,84 QALY).

Zestawienie wyników dotyczących śmiertelności oraz progresji do schyłkowej niewydolności nerek przedstawiają kolejno Tabela 40 i Tabela 41.

Tabela 40. 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	7,95	9,15	0,87 *

Miara wyników zdrowotnych	EMPA+SoC	SoC	Różnica (EMPA+SoC vs SoC)
oczekiwany czas przeżycia [lata]	12,55	10,92	1,63
odsetek dożywających w horyzoncie modelu [%]	0,2%	0,1%	0,1%
zgon w stanie terapii nerkozastępczej [%]	32,3%	37,5%	-5,2%
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [%]	41,0%	40,7%	0,3%
zgon wynikający z przekroczenia progu eGFR [%]	1,9%	2,1%	-0,2%
zgon bez wskazanej przyczyny [%]	24,6%	19,6%	5,0%

* różnica względna (HR)

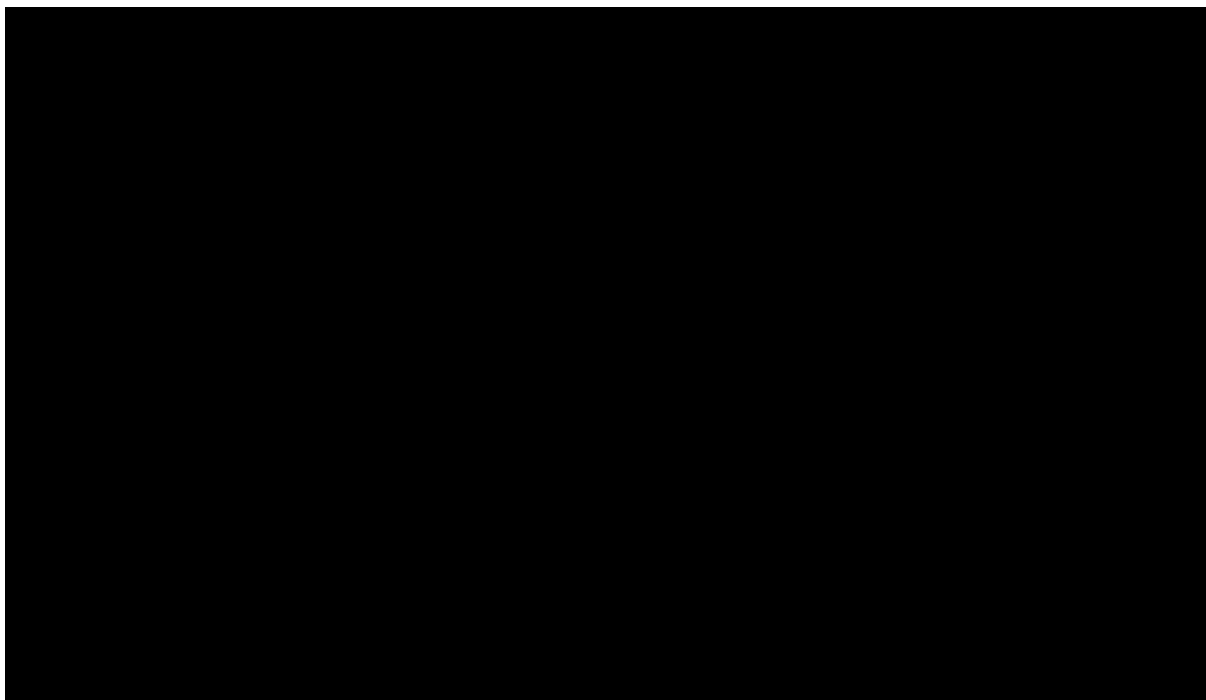
Tabela 41. Zestawienie wyników dotyczących rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESKD); EMPA+SoC vs SoC.

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%

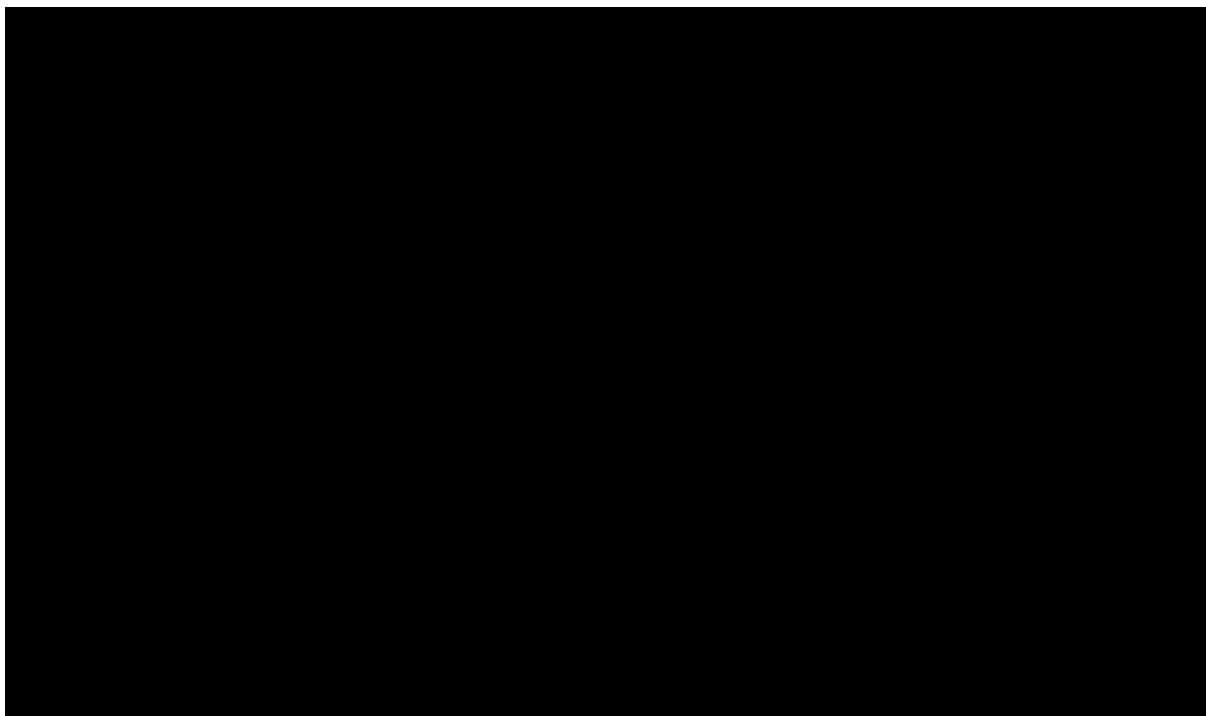
* różnica względna (HR)

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).

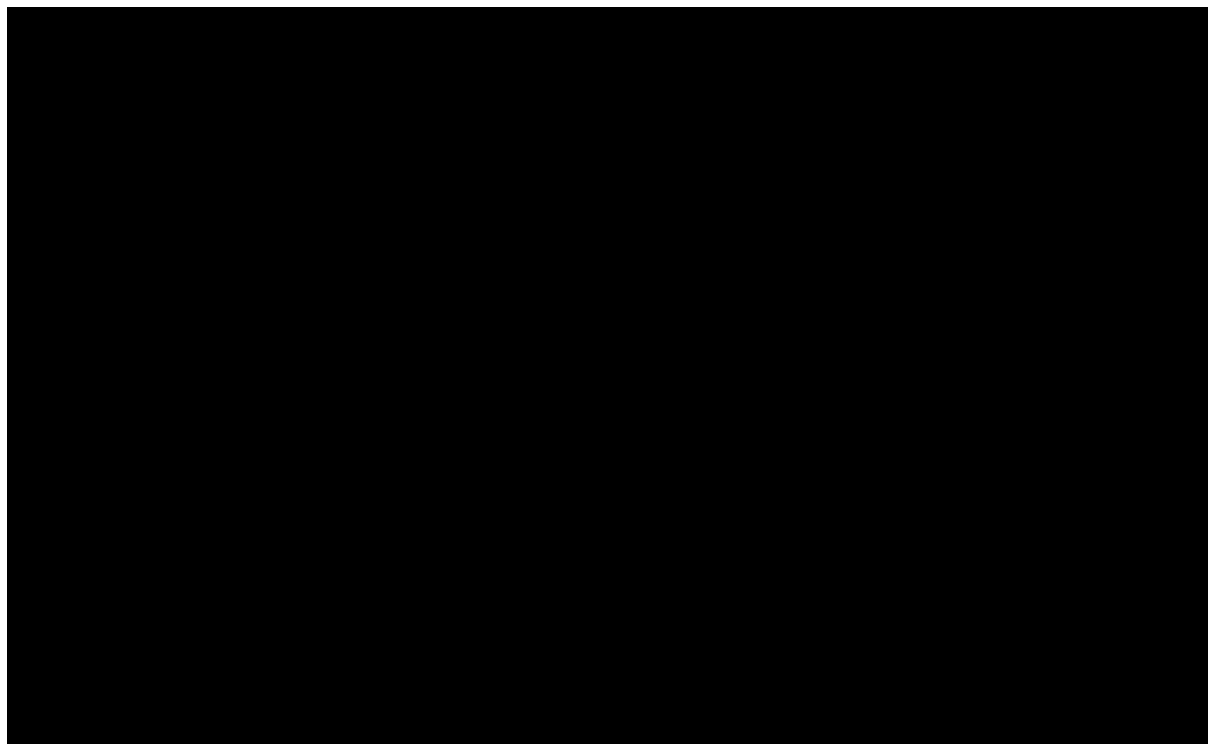
Wykres 4. Krzywe czasu przeżycia całkowitego w modelu; EMPA+SoC vs SoC.



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 42. 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	3,27	2,85	0,42
G4	5,71	4,03	1,68
G5	1,85	2,27	-0,41

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 43 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)	9,56	8,51	1,05
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,11	6,26	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	████████	████████	████████
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	9,56	8,51	1,05
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,11	6,26	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 [redacted] całkowitych kosztów leczenia PChN u jednego pacjenta: o [redacted] (PPP+P) i [redacted] (PPP) oraz dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,84 QALY i 1,05 LYG, co oznacza że wnioskowana technologia (EMPA + SoC) **jest strategią dominującą** 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 44. 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	128 707 zł	142 746 zł	-14 038 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	9,56	8,51	1,05
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,11	6,26	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	122 443 zł	140 446 zł	-18 004 zł
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	9,56	8,51	1,05
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	7,11	6,26	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 14,0 tys. zł (PPP+P) i 18,0 tys. zł (PPP) oraz dodatkowego efektu zdrowotnego w wysokości 0,84 QALY i 1,05 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 08/01/2021), 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* (175 926 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 45.

Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance® 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.

Wariant	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna
Proponowane warunki refundacji	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Ceny progowe, perspektywa płatnika publicznego i pacjenta (PPP+P) ¹				
z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
bez uwzględnienia RSS	2 452,19 zł	2 648,37 zł	2 780,78 zł	2 796,82 zł
Ceny progowe, perspektywa płatnika publicznego (PPP) ²				
z uwzględnieniem RSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
bez uwzględnienia RSS	nie istnieje	nie istnieje	nie istnieje	nie istnieje
1	[REDACTED]			
2	[REDACTED]			

Maksymalna cena zbytu netto Jardiance®, przy której oceniana strategia pozostaje kosztowo-efektywna przy zadanym progu opłacalności, wynosi [REDACTED] (z RSS) i 2 452,19 zł (bez RSS) w analizie z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Ponieważ jako podstawę grupy limitowej przyjęto – zgodnie ze stanem aktualnym – cenę produktu Forxiga®, 30 tabl. a 10 mg, ceny progowe z punktu widzenia perspektywy płatnika publicznego [REDACTED]

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)

Wyniki analizy kierunkowej (20 parametrów o największym wpływie na NMB) w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla Jardiance przedstawiono kolejno z perspektywy wspólnej (Tabela 46) i perspektywy płatnika publicznego (Tabela 47). Warianty uszeregowano malejąco zgodnie z ich wpływem na wartość współczynnika ICUR.

Tabela 46. 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	██████	0,63	██████	██████	1,00	██████	██████
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	██████	0,90	██████	██████	0,71	██████	██████
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	██████	0,73	██████	██████	0,89	██████	██████
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	██████	0,89	██████	██████	0,76	██████	██████
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	██████	0,79	██████	██████	0,88	██████	██████

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]	
6	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	██████	0,75	██████	██████	0,83	██████	██████
7	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	██████	0,85	██████	██████	0,77	██████	██████
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	██████	0,81	██████	██████	0,75	██████	██████
9	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	██████	0,83	██████	██████	0,79	██████	██████
10	Koszt przeszczepienia nerek od zmarłego dawcy	██████	0,82	██████	██████	0,82	██████	██████
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	██████	0,79	██████	██████	0,83	██████	██████
12	Użyteczność w stanie G+45_A+300	██████	0,83	██████	██████	0,80	██████	██████
13	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	██████	0,80	██████	██████	0,83	██████	██████
14	Użyteczność w stanie G+30_A-30	██████	0,81	██████	██████	0,84	██████	██████
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 G3bA2	██████	0,85	██████	██████	0,81	██████	██████
17	Użyteczność w stanie G+30_A+300	██████	0,81	██████	██████	0,83	██████	██████
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	██████	0,85	██████	██████	0,83	██████	██████
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA3	██████	0,81	██████	██████	0,82	██████	██████

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]	
20	Koszt hemodializy	██████	0,82	██████	██████	0,82	██████	██████

Tabela 47. 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	██████	0,63	██████	██████	1,00	██████	██████
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	██████	0,90	██████	██████	0,71	██████	██████
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	██████	0,73	██████	██████	0,89	██████	██████
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	██████	0,89	██████	██████	0,76	██████	██████
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	██████	0,79	██████	██████	0,88	██████	██████
6	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	██████	0,75	██████	██████	0,83	██████	██████
7	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	██████	0,85	██████	██████	0,77	██████	██████
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	██████	0,81	██████	██████	0,75	██████	██████
9	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	██████	0,83	██████	██████	0,79	██████	██████
10	Koszt przeszczepienia nerek od zmarłego dawcy	██████	0,82	██████	██████	0,82	██████	██████

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]	
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	██████	0,79	██████	██████	0,83	██████	██████
12	Użyteczność w stanie G+45_A+300	██████	0,83	██████	██████	0,80	██████	██████
13	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	██████	0,80	██████	██████	0,83	██████	██████
14	Użyteczność w stanie G+30_A-30	██████	0,81	██████	██████	0,84	██████	██████
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 G3bA2	██████	0,85	██████	██████	0,81	██████	██████
17	Użyteczność w stanie G+30_A+300	██████	0,81	██████	██████	0,83	██████	██████
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	██████	0,85	██████	██████	0,83	██████	██████
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA3	██████	0,81	██████	██████	0,82	██████	██████
20	Koszt hemodializy	██████	0,82	██████	██████	0,82	██████	██████

Nr scenariusza	Założenie scenariusza	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 [zł]
P	Podstawowy	██████	142 746 zł	██████	7,11	6,26	0,84	██████	██████
10	Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	██████	142 746 zł	██████	7,11	6,26	0,84	██████	██████

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw).
[https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

Tabela 49. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-żyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

Nr scenariusza	Założenie scenariusza	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 [zł]
P	Podstawowy	██████	140 446 zł	██████	7,11	6,26	0,84	██████	██████
1a	Horyzont czasowy – 10 lat	██████	96 438 zł	██████	5,16	4,78	0,38	██████	██████
1b	Horyzont czasowy – 30 lat	██████	139 598 zł	██████	7,04	6,22	0,83	██████	██████
2	Dyskontowanie 5% i 5%	██████	140 446 zł	██████	6,46	5,74	0,72	██████	██████
3	Brak dyskontowania	██████	215 907 zł	██████	9,30	8,03	1,28	██████	██████
4a	Subpopulacja: pacjenci z cukrzycą typu 2	██████	135 637 zł	██████	6,50	5,61	0,89	██████	██████
4b	Subpopulacja: pacjenci bez cukrzycy typu 2	██████	150 928 zł	██████	7,72	6,90	0,82	██████	██████
5	Ryzyko zgonu	██████	257 616 zł	██████	7,32	7,19	0,13	██████	██████
6	Ryzyko terapii nerkozastępczej	██████	136 250 zł	██████	7,15	6,27	0,88	██████	██████
7	Kontynuacja leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	██████	141 391 zł	██████	7,11	6,29	0,83	██████	██████

Nr scenariusza	Założenie scenariusza	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 [zł]
P	Podstawowy	██████	140 446 zł	██████	7,11	6,26	0,84	██████	██████
8	Zestaw użyteczności z badania EMPA-KIDNEY	██████	140 446 zł	██████	8,00	7,06	0,93	██████	██████
9	████████████████████	██████	140 446 zł	██████	7,11	6,26	0,84	██████	██████
10	Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	██████	140 446 zł	██████	7,11	6,26	0,84	██████	██████

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw).
[https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

11.4.2 Analiza bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (bez RSS)

Wyniki analizy kierunkowej (20 parametrów o największym wpływie na NMB) w wariancie z uwzględnieniem RSS dla Jardiance przedstawiono kolejno z perspektywy wspólnej (Tabela 50) i perspektywy płatnika publicznego (Tabela 51). Warianty uszeregowano malejąco zgodnie z ich wpływem na wartość współczynnika ICUR.

Tabela 50. 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	-13 664 zł	0,63	124 326 zł	-13 664 zł	1,00	188 915 zł	64 589 zł
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	-13 377 zł	0,90	172 445 zł	-12 152 zł	0,71	136 535 zł	35 910 zł
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	-14 110 zł	0,73	142 604 zł	-13 653 zł	0,89	169 920 zł	27 316 zł
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	-13 664 zł	0,89	169 956 zł	-13 664 zł	0,76	147 126 zł	22 830 zł
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	-13 664 zł	0,79	151 892 zł	-13 664 zł	0,88	168 247 zł	16 356 zł
6	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	-13 059 zł	0,75	145 413 zł	-14 663 zł	0,83	160 975 zł	15 562 zł
7	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	-13 603 zł	0,85	162 383 zł	-14 274 zł	0,77	150 283 zł	12 100 zł
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	-12 726 zł	0,81	154 803 zł	-13 914 zł	0,75	145 876 zł	8 927 zł
9	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	-14 089 zł	0,83	160 609 zł	-13 619 zł	0,79	152 688 zł	7 921 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]	
10	Koszt przeszczepienia nerek od zmarłego dawcy	-9 948 zł	0,82	154 308 zł	-17 381 zł	0,82	161 741 zł	7 433 zł
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	-14 000 zł	0,79	153 645 zł	-14 038 zł	0,83	159 618 zł	5 973 zł
12	Użyteczność w stanie G+45_A+300	-13 664 zł	0,83	159 984 zł	-13 664 zł	0,80	154 463 zł	5 521 zł
13	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	-14 409 zł	0,80	154 867 zł	-14 076 zł	0,83	159 937 zł	5 070 zł
14	Użyteczność w stanie G+30_A-30	-13 664 zł	0,81	156 597 zł	-13 664 zł	0,84	160 621 zł	4 023 zł
15	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	-12 354 zł	0,84	160 603 zł	-14 508 zł	0,85	164 151 zł	3 548 zł
16	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA2	-11 755 zł	0,85	160 420 zł	-13 664 zł	0,81	156 988 zł	3 432 zł
17	Użyteczność w stanie G+30_A+300	-13 664 zł	0,81	156 780 zł	-13 664 zł	0,83	160 099 zł	3 319 zł
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	-13 376 zł	0,85	162 098 zł	-12 235 zł	0,83	158 869 zł	3 228 zł
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA3	-12 705 zł	0,81	155 269 zł	-13 446 zł	0,82	157 330 zł	2 061 zł
20	Koszt hemodializy	-12 641 zł	0,82	157 001 zł	-14 688 zł	0,82	159 049 zł	2 047 zł

Tabela 51. 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	-17 535 zł	0,63	128 197 zł	-17 535 zł	1,00	192 786 zł	64 589 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]	
2	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	-17 259 zł	0,90	176 327 zł	-15 856 zł	0,71	140 239 zł	36 088 zł
3	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	-17 873 zł	0,73	146 367 zł	-17 537 zł	0,89	173 804 zł	27 437 zł
4	Użyteczność w stanie G-15_A-300	-17 535 zł	0,89	173 827 zł	-17 535 zł	0,76	150 997 zł	22 830 zł
5	Użyteczność w stanie G+15_A-30	-17 535 zł	0,79	155 762 zł	-17 535 zł	0,88	172 118 zł	16 356 zł
6	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	-16 925 zł	0,75	149 279 zł	-18 533 zł	0,83	164 845 zł	15 566 zł
7	Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	-17 581 zł	0,85	166 362 zł	-18 110 zł	0,77	154 118 zł	12 243 zł
8	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	-16 596 zł	0,81	158 673 zł	-17 783 zł	0,75	149 745 zł	8 928 zł
9	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	-17 960 zł	0,83	164 479 zł	-17 489 zł	0,79	156 558 zł	7 921 zł
10	Koszt przeszczepienia nerek od zmarłego dawcy	-13 819 zł	0,82	158 179 zł	-21 252 zł	0,82	165 612 zł	7 433 zł
11	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	-17 870 zł	0,79	157 515 zł	-17 909 zł	0,83	163 489 zł	5 974 zł
12	Użyteczność w stanie G+45_A+300	-17 535 zł	0,83	163 855 zł	-17 535 zł	0,80	158 334 zł	5 521 zł
13	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	-18 278 zł	0,80	158 735 zł	-17 949 zł	0,83	163 810 zł	5 075 zł
14	Użyteczność w stanie G+30_A-30	-17 535 zł	0,81	160 468 zł	-17 535 zł	0,84	164 491 zł	4 023 zł
15	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	-16 220 zł	0,84	164 469 zł	-18 427 zł	0,85	168 070 zł	3 601 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]	
16	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA2	-15 626 zł	0,85	164 291 zł	-17 534 zł	0,81	160 858 zł	3 433 zł
17	Użyteczność w stanie G+30_A+300	-17 535 zł	0,81	160 651 zł	-17 535 zł	0,83	163 970 zł	3 319 zł
18	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	-17 248 zł	0,85	165 969 zł	-16 097 zł	0,83	162 731 zł	3 239 zł
19	Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA3	-16 576 zł	0,81	159 140 zł	-17 316 zł	0,82	161 201 zł	2 061 zł
20	Koszt hemodializy	-16 512 zł	0,82	160 872 zł	-18 559 zł	0,82	162 919 zł	2 047 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 65 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.

Wyniki analizy scenariuszowej w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla Jardiance przedstawiono kolejno z perspektywy wspólnej (Tabela 52) i perspektywy płatnika publicznego (Tabela 53).

Tabela 52. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

Nr scenariusza	Założenie scenariusza	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 [zł]
P	Podstawowy	128 707 zł	142 746 zł	-14 038 zł	7,11	6,26	0,84	dominująca	2 452,19 zł
1a	Horyzont czasowy – 10 lat	83 832 zł	98 633 zł	-14 802 zł	5,16	4,78	0,38	dominująca	1 444,65 zł

Nr scenariusza	Założenie scenariusza	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 [zł]
P	Podstawowy	128 707 zł	142 746 zł	-14 038 zł	7,11	6,26	0,84	dominująca	2 452,19 zł
1b	Horyzont czasowy – 30 lat	127 683 zł	141 896 zł	-14 213 zł	7,04	6,22	0,83	dominująca	2 416,89 zł
2	Dyskontowanie 5% i 5%	128 707 zł	142 746 zł	-14 038 zł	6,46	5,74	0,72	dominująca	2 142,06 zł
3	Brak dyskontowania	204 536 zł	218 598 zł	-14 062 zł	9,30	8,03	1,28	dominująca	2 867,16 zł
4a	Subpopulacja: pacjenci z cukrzycą typu 2	131 868 zł	137 879 zł	-6 010 zł	6,50	5,61	0,89	dominująca	2 525,93 zł
4b	Subpopulacja: pacjenci bez cukrzycy typu 2	130 605 zł	153 285 zł	-22 680 zł	7,72	6,90	0,82	dominująca	2 444,03 zł
5	Ryzyko zgonu	208 180 zł	259 873 zł	-51 693 zł	7,32	7,19	0,13	dominująca	1 289,81 zł
6	Ryzyko terapii nerkozastępczej	126 332 zł	138 562 zł	-12 230 zł	7,15	6,27	0,88	dominująca	2 498,20 zł
7	Kontynuacja leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	129 250 zł	143 800 zł	-14 550 zł	7,11	6,29	0,83	dominująca	2 385,10 zł
8	Zestaw użyteczności z badania <i>EMPA-KIDNEY</i>	128 707 zł	142 746 zł	-14 038 zł	8,00	7,06	0,93	dominująca	2 675,49 zł
9		128 718 zł	142 746 zł	-14 027 zł	7,11	6,26	0,84	dominująca	2 411,06 zł
10	Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	128 861 zł	142 746 zł	-13 885 zł	7,11	6,26	0,84	dominująca	2 434,97 zł

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw).
[https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

Tabela 53. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

Nr scenariusza	Założenie scenariusza	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 [zł]
P	Podstawowy	122 443 zł	140 446 zł	-18 004 zł	7,11	6,26	0,84	dominująca	nie istnieje
1a	Horyzont czasowy – 10 lat	78 291 zł	96 438 zł	-18 147 zł	5,16	4,78	0,38	dominująca	nie istnieje
1b	Horyzont czasowy – 30 lat	121 423 zł	139 598 zł	-18 175 zł	7,04	6,22	0,83	dominująca	nie istnieje
2	Dyskontowanie 5% i 5%	122 443 zł	140 446 zł	-18 004 zł	6,46	5,74	0,72	dominująca	nie istnieje
3	Brak dyskontowania	196 681 zł	215 907 zł	-19 226 zł	9,30	8,03	1,28	dominująca	nie istnieje
4a	Subpopulacja: pacjenci z cukrzycą typu 2	125 791 zł	135 637 zł	-9 846 zł	6,50	5,61	0,89	dominująca	nie istnieje
4b	Subpopulacja: pacjenci bez cukrzycy typu 2	124 187 zł	150 928 zł	-26 741 zł	7,72	6,90	0,82	dominująca	nie istnieje
5	Ryzyko zgonu	202 409 zł	257 616 zł	-55 207 zł	7,32	7,19	0,13	dominująca	nie istnieje
6	Ryzyko terapii nerkozastępczej	120 033 zł	136 250 zł	-16 217 zł	7,15	6,27	0,88	dominująca	nie istnieje
7	Kontynuacja leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	122 900 zł	141 391 zł	-18 491 zł	7,11	6,29	0,83	dominująca	nie istnieje
8	Zestaw użyteczności z badania <i>EMPA-KIDNEY</i>	122 443 zł	140 446 zł	-18 004 zł	8,00	7,06	0,93	dominująca	nie istnieje
9		122 629 zł	140 446 zł	-17 817 zł	7,11	6,26	0,84	dominująca	2 422,69 zł
10	Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	122 545 zł	140 446 zł	-17 901 zł	7,11	6,26	0,84	dominująca	nie istnieje

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw).
[https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

Wpływ poszczególnych scenariuszy na wyniki analizy był analogiczny jak w wariancie z uwzględnieniem RSS (por. Rozdział 11.4.1). W każdym wariancie 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 w zakresie 0,13-1,28 QALY, a oszczędności: 6-52 tys. zł (PPP+P) i 10-55 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 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.

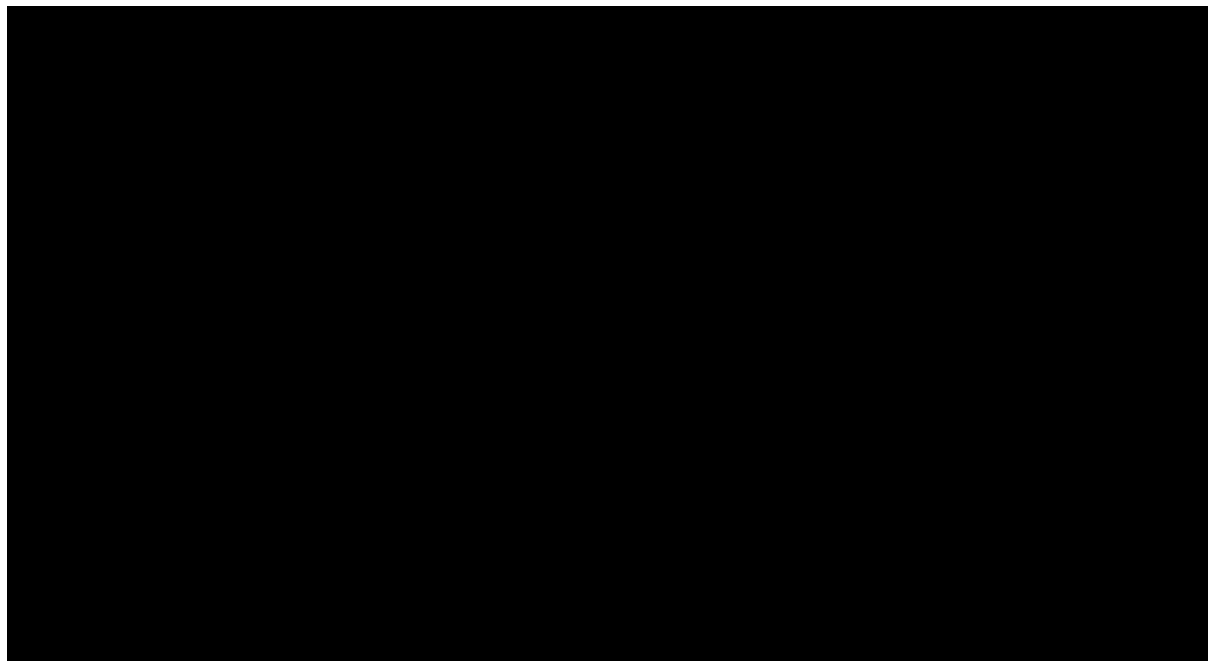
Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)			
LY; średnia (SE)	9,15 (0,12)	8,19 (0,07)	0,96 (0,13)
QALY; średnia (SE)	6,83 (0,28)	6,03 (0,25)	0,80 (0,38)
ICER [zł/LYG], EMPA+SoC vs SoC			
ICUR [zł/QALY], EMPA+SoC vs SoC			

Średnie koszty i wyniki zdrowotne w analizie probabilistycznej odbiegają nieco (o ok. 10%) 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 wariancję. 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

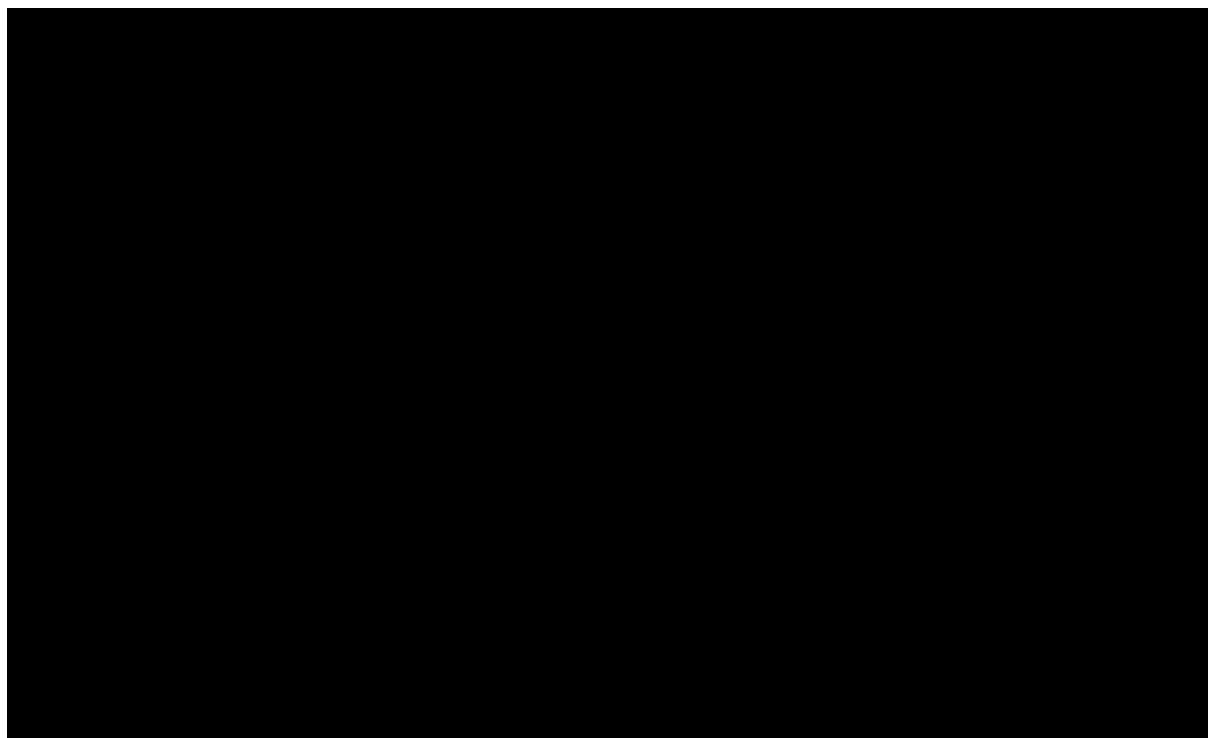
z zastosowaniem Jardiance®. Zaznaczona elipsa wyznacza 95% CI dla inkrementalnego wskaźnika kosztów-użyteczności.

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.



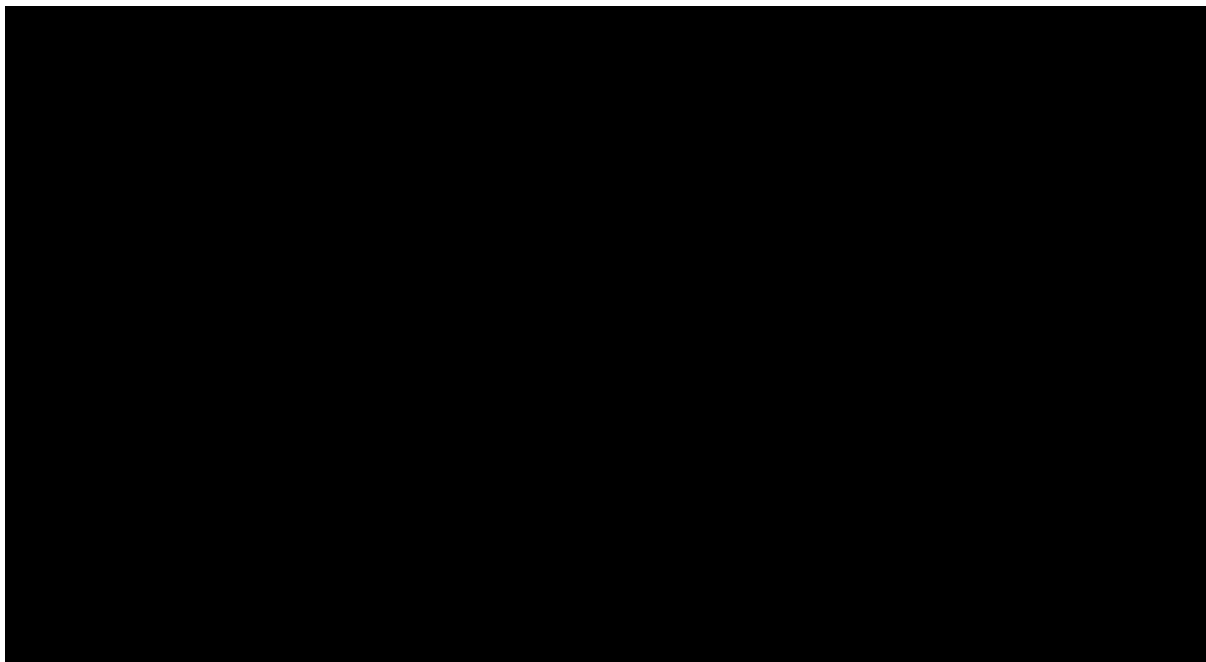
Prawdopodobieństwo, że dodanie produktu Jardiance® do SoC jest strategią kosztowo-efektywną przy gotowości do płacenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego mieszkańca (175 926 zł/QALY), wynosi [czarna kropka] z perspektywy wspólnej, pod warunkiem realizacji proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przedstawia Tabela 55 oraz Wykres 9 i Wykres 10.

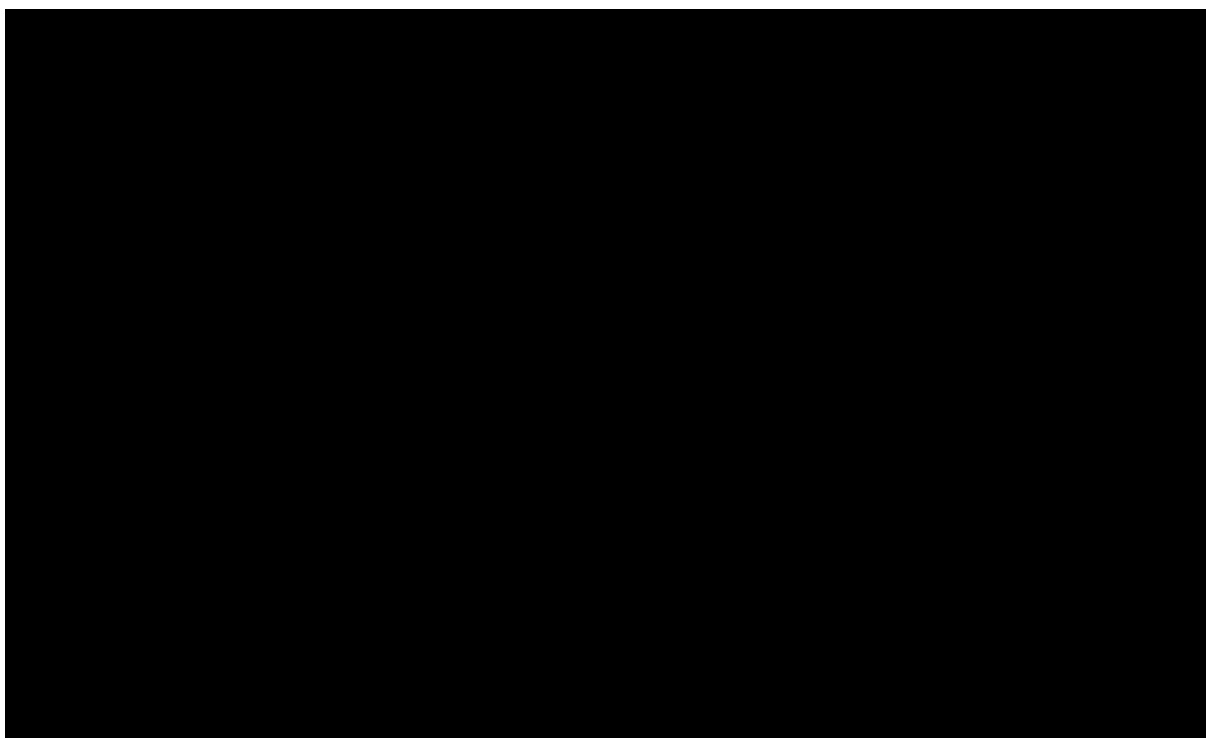
Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)	[czarna kropka]	[czarna kropka]	[czarna kropka]
LY; średnia (SE)	9,12 (0,13)	8,19 (0,07)	0,93 (0,15)
QALY; średnia (SE)	6,76 (0,29)	6,02 (0,25)	0,74 (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 płaćenia w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto (PKB) na jednego

mieszkańca (175 926 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)

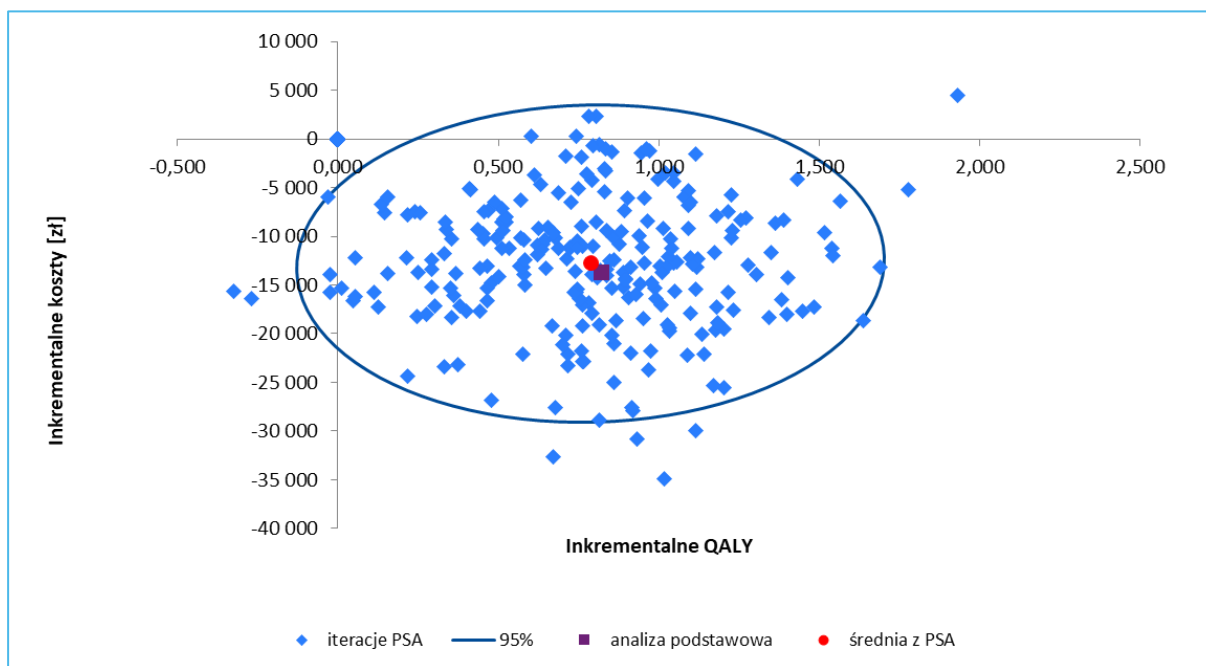
Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta, bez uwzględnienia RSS dla produktu Jardiance.

Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.

Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)	112 972 zł (3 811 zł)	125 754 zł (5 732 zł)	-12 782 zł (6 672 zł)
LY; średnia (SE)	9,13 (0,11)	8,18 (0,07)	0,95 (0,14)
QALY; średnia (SE)	6,80 (0,27)	6,02 (0,25)	0,79 (0,37)
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)		

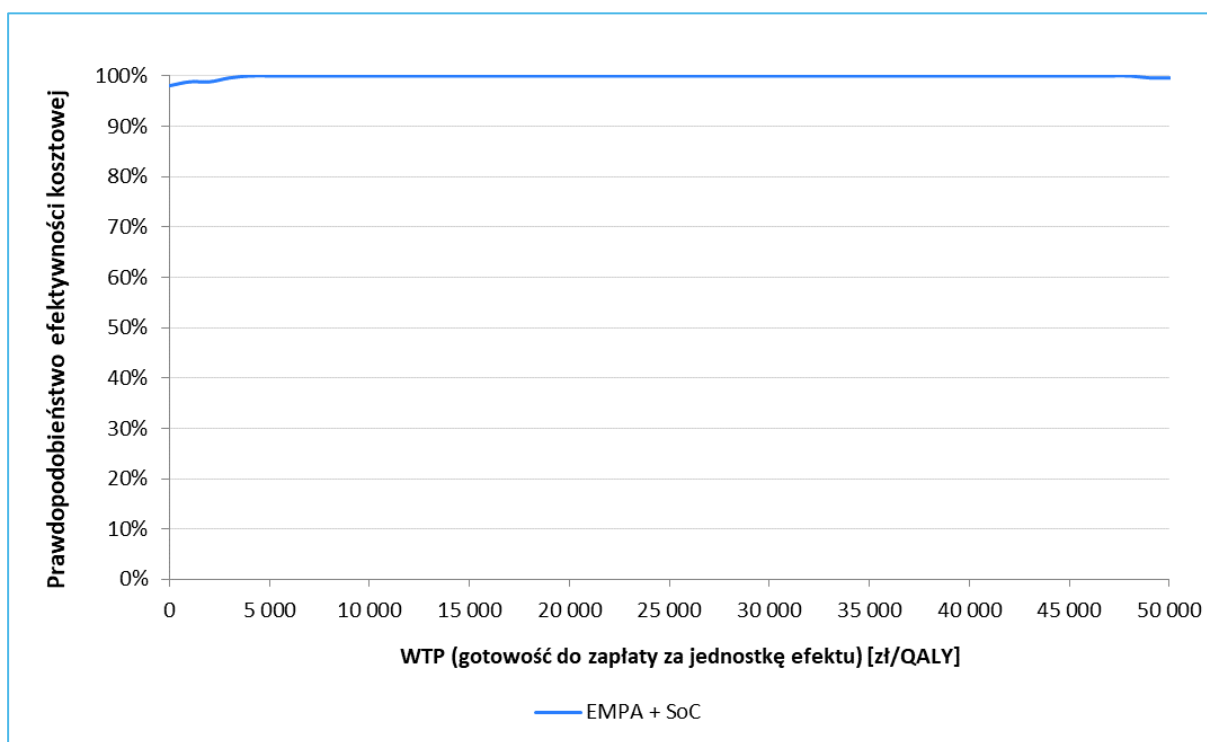
Podobnie jak w analizie podstawowej (por. Rozdział 11.2.2), dodanie empagliflozyny do SoC jest strategią dominującą, tj. o niższym koszcie i wyższym efekcie zdrowotnej od zastosowania wyłącznie SoC.

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 (175 926 zł/QALY), wynosi 99% z perspektywy wspólnej, bez instrumentu dzielenia ryzyka.

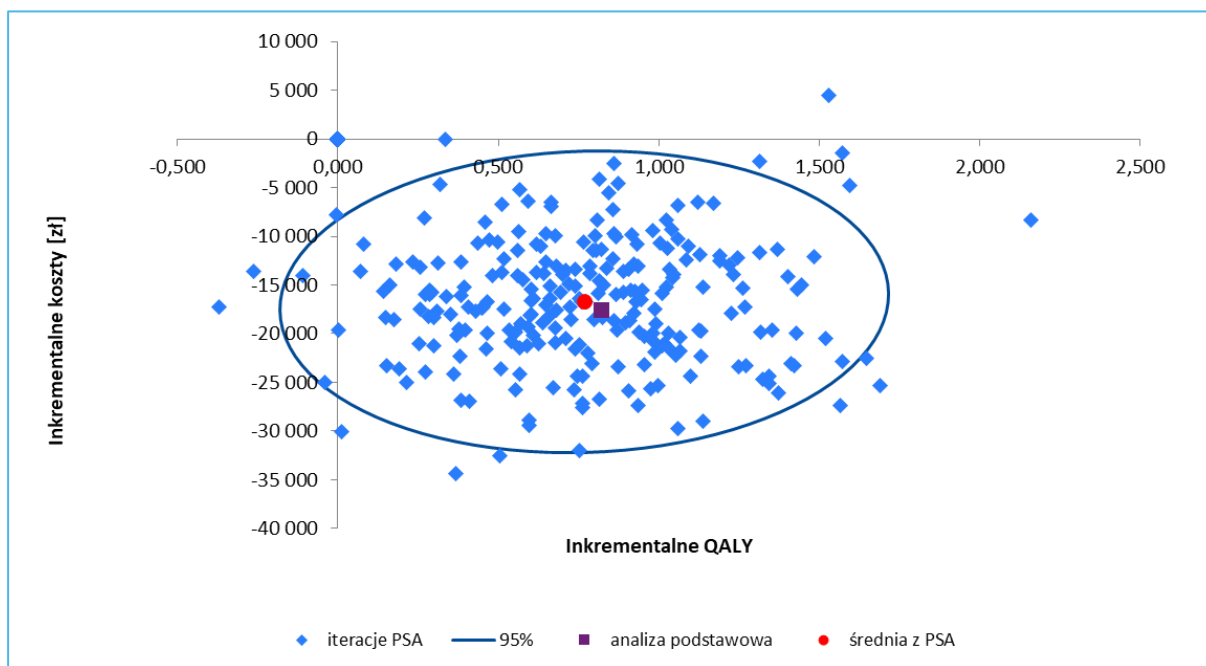
Wyniki PSA z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych bez uwzględniania instrumentu dzielenia ryzyka przedstawia Tabela 57 oraz Wykres 13 i Wykres 14.

Tabela 57. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.

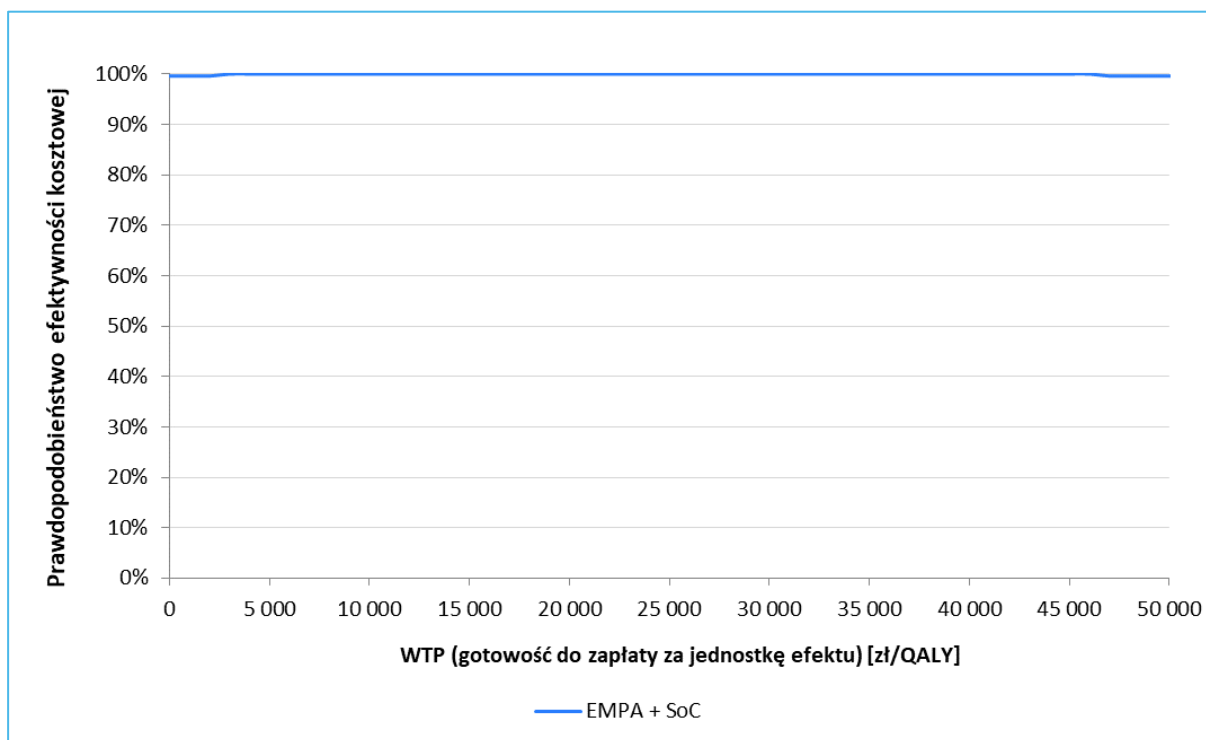
Kategoria	Empagliflozyna + SoC	SoC	Inkrementalne
Całkowite koszty; średnia (SE)	106 730 zł (3 991 zł)	123 456 zł (5 249 zł)	-16 726 zł (6 324 zł)

LY; średnia (SE)	9,12 (0,12)	8,18 (0,06)	0,94 (0,14)
QALY; średnia (SE)	6,79 (0,27)	6,02 (0,25)	0,77 (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 (175 926 zł/QALY), wynosi 99% z perspektywy płatnika publicznego, bez instrumentu dzielenia ryzyka.

12 Wyniki analizy minimalizacji kosztów (EMPA + SoC vs DAPA + SoC)

12.1 Analiza podstawowa minimalizacji kosztów (CMA)

W analizie minimalizacji kosztów porównano roczne koszty farmakoterapii EMPA + SoC oraz DAPA + SoC, przyjmując zalecane dawkowanie flozyn (10 mg/d empagliflozyny i 10 mg/d dapagliflozyny) oraz koszty SoC oszacowane w Rozdziale 8.1.3. Wyniki analizy podstawowej przedstawia Tabela 58.

Tabela 58. Analiza minimalizacji kosztów flozyn (analiza podstawowa).

Interwencja	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)
Wariant z uwzględnieniem RSS dla Jardiance		

Interwencja	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)
EMPA + SoC, w tym:		
Flozyna (Jardiance)		
SoC		
DAPA + SoC, w tym:	3 216,29 zł	1 982,15 zł
Flozyna (Forxiga)	2 168,85 zł	1 518,22 zł
SoC	1 047,44 zł	463,93 zł
Różnica (EMPA + SoC vs DAPA + SoC) , w tym:		
Flozyna		
SoC		
Wariant bez uwzględnienia RSS dla Jardiance		
EMPA + SoC, w tym:	3 269,99 zł	1 982,07 zł
Flozyna (Jardiance)	2 222,55 zł	1 518,14 zł
SoC	1 047,44 zł	463,93 zł
DAPA + SoC, w tym:	3 216,29 zł	1 982,15 zł
Flozyna (Forxiga)	2 168,85 zł	1 518,22 zł
SoC	1 047,44 zł	463,93 zł
Różnica (EMPA + SoC vs DAPA + SoC) , w tym:	53,69 zł	-0,09 zł
Flozyna	53,69 zł	-0,09 zł
SoC	0,00 zł	0,00 zł

W wariantcie z uwzględnieniem RSS dla produktu Jardiance, roczny koszt terapii empagliflozyną (+ SoC) jest [REDACTED] od kosztu leczenia dapagliflozyną (+ SoC), odpowiednio o:

- [REDACTED] z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)
- [REDACTED] z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Należy przy tym zaznaczyć, że ze względu na brak jawnych informacji dotyczących ewentualnego instrumentu dzielenia ryzyka dla produktu Forxiga, w analizie podstawowej uwzględniono ceny urzędowe komparatora.

W wariantcie bez uwzględnienia RSS dla produktu Jardiance, roczny koszt terapii empagliflozyną (+ SoC) jest:

- **wyższy** od kosztu leczenia dapagliflozyną (+ SoC) o **53,69 zł** z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP+P)

- **niższy** od kosztu leczenia dapagliflozyną (+ SoC) o **0,09 zł** z perspektywy płatnika publicznego (PPP).

Wyższy koszt wnioskowanej technologii z perspektywy wspólnej wynika z nieco wyższej ceny detalicznej Jardiance w przeliczeniu na tabletkę (dzień leczenia). Nieznacznie niższy koszt wnioskowanej technologii dla płatnika publicznego wynika z zaokrąglenia cen urzędowych do pełnych groszy, przez co kwota refundacji za 1 tabletkę empagliflozyny jest minimalnie niższa niż dapagliflozyny (teoretycznie kwoty te powinny być jednakowe wskutek objęcia obu produktów wspólną grupą limitową oraz wyznaczeniu podstawy limitu przez lek o niższej CHB za dzień leczenia).

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 08/01/2021), obliczając ceny zbytu netto jednostkowego opakowania produktu leczniczego Jardiance, przy której koszt wnioskowanej technologii jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. [REDACTED]

Tabela 59. Analiza progowa CZN Jardiance (analiza podstawowa minimalizacji kosztów).

Cena progowa produktu Jardiance	Perspektywa płatnika publicznego (PPP)	Perspektywa wspólna płatnika publicznego i świadczeniobiorcy (PPP)
Wariant z uwzględnieniem RSS dla Jardiance		
Cena zbytu netto (CZN)	[REDACTED]	[REDACTED]
Urzędowa cena zbytu (UCZ)	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena hurtowa brutto (CHB)	[REDACTED]	[REDACTED]
Cena detaliczna (Cdet)	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant bez uwzględnienia RSS dla Jardiance		
Cena zbytu netto (CZN)	132,47 zł	247,21 zł
Urzędowa cena zbytu (UCZ)	143,07 zł	266,99 zł
Cena hurtowa brutto (CHB)	150,22 zł	280,34 zł
Cena detaliczna (Cdet)	166,26 zł	295,88 zł

Progowa cena zbytu netto produktu Jardiance wynosi 132,47 zł (bez RSS) i [REDACTED] (z RSS) z perspektywy wspólnej. [REDACTED]

[REDACTED] Z kolei w wariantcie bez RSS istnieje cena progowa Jardiance,

gdyż w przypadku przekroczenia CZN równego 247,21 zł, produkt Jardiance zgodnie z ustawą o refundacji kwalifikowałby się do odpłatności ryczałtowej (dopłata pacjenta przy poziomie odpłatności 30% przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia), przez co jego koszt dla NFZ (pomimo utrzymania limitu finansowania na poziomie ceny produktu Forxiga) przekraczałby koszt refundacji dapagliflozyny.

12.2 Analiza wrażliwości minimalizacji kosztów

Analiza minimalizacji kosztów sprowadzała się do prostego porównania kosztów terapii w jednostkowym (rocznym) okresie czasu. Ze względu na stałe dawkowanie leków oraz jednakowe koszty leczenia towarzyszącego (SoC) dla obu flozyn, jedynymi parametrami (poza ceną zbytu netto), które mogły wpływać na koszty porównywanych interwencji są marże urzędowe (hurtowa i detaliczna), podstawa limitu w grupie oraz ew. instrument dzielenia ryzyka dla komparatora (Forxiga). Warianty testowane w ramach analizy wrażliwości zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Zestawienie scenariuszy analizy wrażliwości CMA.

Wariant AW	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w AW	Źródło / uzasadnienie
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
AW 2. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (Ustawa 2011)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 zł) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w pierwszym etapie podwyższenia marży	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
AW 3. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (Ustawa 2011)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 zł i nie wyższa niż 150 zł) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w drugim etapie podwyższenia marży	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wariant AW	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w AW	Źródło / uzasadnienie

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie z uwzględnieniem RSS dla Jardiance przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości CMA (z uwzględnieniem RSS).

Wariant AW	Perspektywa	Koszt EMPA+SoC	Koszt DAPA+SoC	Różnica (EMPA+SoC vs DAPA+SoC)	Progowa CZN Jardiance
Analiza podstawowa	PPP+P		3 216,29 zł		
	PPP		1 982,15 zł		
AW [REDACTED]	PPP+P		3 217,39 zł		
	PPP		1 982,88 zł		
AW 2. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)*	PPP+P		3 245,88 zł		
	PPP		2 002,85 zł		
AW 3. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	PPP+P		3 247,10 zł		
	PPP		2 003,70 zł		
[REDACTED]	PPP+P				
	PPP				

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw). [https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

(por. Tabela 58, Tabela 59)

Wyniki analizy wrażliwości w wariantcie bez uwzględnienia RSS dla Jardiance przedstawia Tabela 62.

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości CMA (bez uwzględnienia RSS).

Wariant AW	Perspektywa	Koszt EMPA+SoC	Koszt DAPA+SoC	Różnica (EMPA+SoC vs DAPA+SoC)	Progowa CZN Jardiance
Analiza podstawowa	PPP+P	3 269,99 zł	3 216,29 zł	53,69 zł	132,47 zł
	PPP	1 982,07 zł	1 982,15 zł	-0,09 zł	247,21 zł
[REDACTED]	PPP+P	3 272,33 zł	3 217,39 zł	54,94 zł	132,48 zł
	PPP	2 021,33 zł	1 982,88 zł	38,45 zł	83,28 zł

Wariant AW	Perspektywa	Koszt EMPA+SoC	Koszt DAPA+SoC	Różnica (EMPA+SoC vs DAPA+SoC)	Progowa CZN Jardiance
AW 2. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)*	PPP+P	3 301,16 zł	3 245,88 zł	55,28 zł	132,40 zł
	PPP	2 002,81 zł	2 002,85 zł	-0,04 zł	245,46 zł
AW 3. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	PPP+P	3 302,47 zł	3 247,10 zł	55,37 zł	132,39 zł
	PPP	2 003,72 zł	2 003,70 zł	0,02 zł	132,39 zł
[REDAKTOWANE]	PPP+P	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	PPP	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

* Projekt ustawy o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw). [https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/\\$file/9-020-1288-2023.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/Druki9ka.nsf/Projekty/9-020-1288-2023/$file/9-020-1288-2023.pdf)

13 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 2023*, 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).

14 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. Powyższej oceny dokonano przeprowadzając analizę kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności (w porównaniu z SoC) oraz minimalizacji kosztów (w porównaniu z dapagliflozyną + SoC), z wykorzystaniem dostarczonego przez Wnioskodawcę modelu globalnego, adaptowanego do warunków polskiego systemu ochrony zdrowia.

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 2023*) 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). Ponadto, ze względu na finansowanie innego inhibitora SGLT2 – dapagliflozyny – w części wnioskowanych wskazań refundacyjnych (PChN u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii), dodatkowo wykonano analizę minimalizacji kosztów obu flozyn.

Głównymi wynikami analizy kosztów-użyteczności 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: 1,05 LYG) i skorygowanego o jakość (dodatkowy efekt dyskontowany: 0,84 QALY). Wyniki analizy wrażliwości jednoznacznie potwierdziły kosztową efektywność empagliflozyny – [REDACTED]

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 13 (str. 137).

W ramach walidacji konwergencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*) przeprowadzono przegląd opracowań ekonomicznych dotyczących wnioskowanej interwencji w rozważanym wskazaniu (zob. Rozdział 16.2, str. 141). W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano analizę kosztów-użyteczności dodania empagliflozyny do SoC w podgrupie pacjentów z cukrzycą typu 2 i potwierdzoną chorobą sercowo-

naczyniową oraz współwystępującą PChN, w Stanach Zjednoczonych. Modelowanie przeprowadzono – podobnie jak w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie – w oparciu o symulację zdarzeń dyskretnych, przy czym kohortę modelu i efekty kliniczne pochodziły z podgrupy badania rejestracyjnego *EMPA-REG OUTCOME* z cukrzycową chorobą nerek. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności wyniósł 25 974 \$/QALY, przy dodatkowym efekcie w wysokości 0,67 QALY. Oceniana technologia była kosztowo-efektywna z prawdopodobieństwem 91% przy ustalonym progu opłacalności 50 000 \$/QALY.

15 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 nefroprotektoryjnym 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.

16 Załączniki

16.1 Wkład autorów w opracowanie raportu

Tabela 63. Wkład autorów w opracowanie raportu.

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

16.2 Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych

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

16.2.1 Metodyka

16.2.1.1 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.

16.2.1.2 Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych

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

Tabela 64. 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® (empagliflozyna), 28 tabl. a 10 mg	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

16.2.2 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 **23 sierpnia 2023 roku**, zgodnie z wytycznymi *AOTMiT 2016*, w bazach informacji medycznej *PubMed* oraz *Cochrane Library*. 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 65. 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"	1 126 723
#2	Empagliflozin OR Jardiance	2 881
#3	#1 AND #2	162
#4	chronic kidney disease OR CKD	206 212
#5	#3 AND #4	5

Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu przewlekłej choroby nerek – *Cochrane Library*.

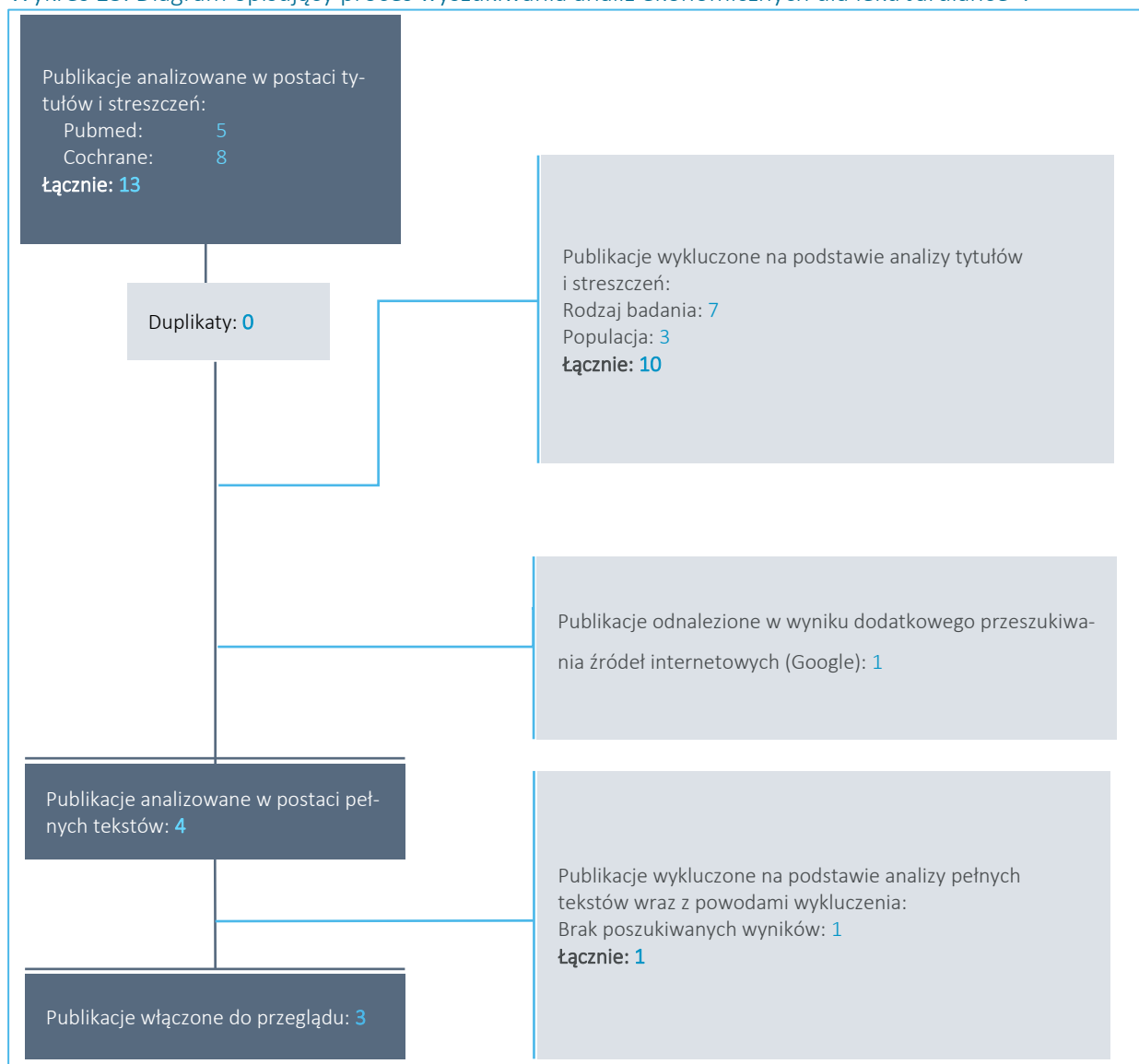
Nr	Zapytania (kwerendy)	Wyniki
#1	"economic review" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "pharmacoeconomic" OR "cost minimization" OR "cost-minimization" OR "cost utility" OR "cma" OR "cea" OR "cua" OR "economic" OR "cost" OR "costs" OR "economic evaluation"	103 141
#2	Empagliflozin OR Jardiance	1 749
#3	#1 AND #2	62
#4	chronic kidney disease OR CKD	18 097
#5	#3 AND #4	8

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

16.2.3 Wyniki wyszukiwania badań ekonomicznych

W wyniku przeszukania bibliograficznego z zastosowaniem wyżej opisanej strategii wyszukiwania odnaleziono łącznie 12 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 jeden abstrakt konferencyjny (*Reifsnider 2020*) oraz dwie pełne publikacje (*Reifsnider 2022, Alnsasra 2023*) – podsumowanie metodyki oraz uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.

Źródło	Kraj	Metodyka	Porównanie	Wyniki (analiza podstawowa)
<i>Alnsara</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>¹ i <i>DAPA-CKD</i>² ▪ 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>Reifsnider</i> 2020	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: b.d.; ▪ Użyteczności: dane z opublikowanej literatury⁴; ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-REG OUTCOME</i>³; ▪ Próg opłacalności: b.d. 	EMPA+SoC vs SoC	<p><u>ICER: 18 085 \$/QALY.</u></p> <p>Δ QALY: 0,7 Δ LY: 1,4</p>
<i>Reifsnider</i> 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 wyniki) ▪ Użyteczności: dane z opublikowanej literatury⁵ ▪ Źródło danych klinicznych: badanie RCT <i>EMPA-REG OUTCOME</i>³; ▪ Próg opłacalności: b.d. 	EMPA+SoC vs SoC	<p><u>ICER: 25 974 \$/QALY.</u></p> <p>Δ QALY: 0,67 Δ LY: 1,27</p>

1 publikacja główna: *Herrington* 2023;2 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;3 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;

4 w abstrakcie nie odnaleziono szczegółów ad. źródeł wykorzystanych przez autorów;

5 *Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D scores for diabetesrelated comorbidities. Value Health. 2016;19(8):1002-1008;*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

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano dwie analizy kosztów-użyteczności empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego w porównaniu z samą terapią standardową: *Reifsnider 2020* (abstrakt konferencyjny) i *Reifsnider 2022* (pełna publikacja), oraz 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.

16.2.4 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 2023 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 2023*):

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

- *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC);*
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE);*
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).*

W ramach przeglądu zasobów internetowych powyższych agencji nie odnaleziono dokumentów zawierających ocenę farmakoekonomiczną leku Jardiance® w rozważanym wskazaniu przewlekłej choroby nerek, co wynika z niedawnej (lipiec 2023 r.) rejestracji leku w Unii Europejskiej.

16.2.5 Źródła danych z przeglądów systematycznych włączonych w ramach przeglądu użyteczności

Tabela 68. 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 69. 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

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

W niniejszym załączniku przedstawiono listę substancji czynnych, wraz z kwotą refundacji w 2022 roku oraz warunkami finansowymi refundacji, zgodnymi z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia (MZ 20/06/2023). Oszacowanie kosztów lekowych SoC przedstawiono w Rozdziale 8.1.3.

Tabela 70. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej choroby nerek (PChN).

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Zawartość opakowania [tabl.]	Udział w grupie	Liczba mili-gramów	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	8,63%	280 mg	10 mg	21,33 zł	12,54 zł	0,31 zł	0,76 zł	27,6%
05909990478316	Ramiprilum	Tritace 5, tabl., 5 mg	5 mg	28	6,84%	140 mg	10 mg	13,11 zł	8,71 zł	0,31 zł	0,94 zł	21,9%
05909990924653	Ramiprilum	Polpril, tabl., 10 mg	10 mg	28	4,75%	280 mg	10 mg	20,00 zł	11,95 zł	0,29 zł	0,71 zł	15,2%
05909990924646	Ramiprilum	Polpril, tabl., 5 mg	5 mg	28	4,57%	140 mg	10 mg	10,51 zł	6,11 zł	0,31 zł	0,75 zł	14,6%
05909990610532	Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	10 mg	30	3,43%	300 mg	10 mg	21,10 zł	12,80 zł	0,28 zł	0,70 zł	11,0%
05909990337989	Ramiprilum	Axtil, tabl., 10 mg	10 mg	30	3,02%	300 mg	10 mg	21,48 zł	12,80 zł	0,29 zł	0,72 zł	9,7%
05909990694655	Ramiprilum	Polpril, kaps. twarde, 10 mg	10 mg	28	2,42%	280 mg	10 mg	21,32 zł	12,53 zł	0,31 zł	0,76 zł	0,0%
45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone												
05909990074969	Valsartanum	Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	160 mg	28	4,41%	4 480 mg	320 mg	25,79 zł	13,18 zł	0,90 zł	1,84 zł	37,9%
05909990902095	Telmisartanum	Telmizek, tabl., 80 mg	80 mg	28	4,13%	2 240 mg	80 mg	31,42 zł	18,81 zł	0,45 zł	1,12 zł	35,5%
05909990936700	Telmisartanum	Polsart, tabl., 80 mg	80 mg	28	3,10%	2 240 mg	80 mg	32,00 zł	19,39 zł	0,45 zł	1,14 zł	26,6%

Jardiance (empagliflozyna)

u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek

EAN	Substancja	Nazwa handlowa	Dawka	Zawartość opakowania [tabl.]	Udział w grupie	Liczba mili-gramów	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	2,85%	9 600 mg	320 mg	53,05 zł	26,02 zł	0,90 zł	1,77 zł	0,0%
37.0, Leki moczopędne - pętlowe												
05909990135028	Furosemidum	Furosemidum Pol-pharma, tabl., 40 mg	40 mg	30	59,03%	1 200 mg	20 mg	7,02 zł	3,20 zł	0,06 zł	0,12 zł	59,1%
05909990223794	Furosemidum	Furosemidum Pol-farmex, tabl., 40 mg	40 mg	30	40,78%	1 200 mg	20 mg	9,07 zł	3,40 zł	0,09 zł	0,15 zł	40,9%
08595566451974	Furosemidum	Furosemid Medreg, tabl., 40 mg	40 mg	30	0,19%	1 200 mg	20 mg	8,87 zł	3,20 zł	0,09 zł	0,15 zł	0,0%
46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA												
05909990991914	Atorvastatinum	Atoris, tabl. powl., 20 mg	20 mg	30	3,58%	600 mg	80 mg	13,38 zł	7,16 zł	0,83 zł	1,78 zł	100,0%
05909990919659	Rosuvastatinum	Romazic, tabl. powl., 20 mg	20 mg	30	2,97%	600 mg	20 mg	17,11 zł	5,13 zł	0,40 zł	0,57 zł	0,0%

16.4 Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych

Tabela 71. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (*GUS CPI 2023*).

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

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 20/06/2023</i>).....	22
Tabela 3. Podsumowanie wnioskowanych warunków refundacji leku Jardiance®.....	23
Tabela 4. Podział stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.	29
Tabela 5. Charakterystyki wejściowe populacji docelowej – analiza podstawowa (dane z modelu globalnego).	32
Tabela 6. Czynniki ryzyka progresji PChN w ciągu roku (<i>Grams 2021</i>).....	35
Tabela 7. Rozkład pacjentów względem spadku wartości eGFR w okresie 3 lat w porównaniu z wartością wyjściową w kohorcie PChN (<i>Naimark 2016</i>).	35
Tabela 8. Roczne zmiany wartości uACR uwzględnione w modelu (<i>Coresh 2019</i>).....	37
Tabela 9. Kryteria włączenia i wykluczenia przeglądu użyteczności, dotyczącego użyteczności stanów zdrowia w PChN.....	42
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie <i>MEDLINE</i> (przez <i>PubMed</i>): przegląd systematyczny, zawierający użyteczności związane z przebiegiem leczenia PChN.....	43
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 2023 roku.....	55
Tabela 16. Obecne [REDACTED] warunki finansowe refundacji leku Jardiance® (<i>MZ 20/06/2023</i>).....	56
Tabela 17. Koszt jednostkowy Jardiance®, 28 tabl. a 10 mg przyjęty w analizie.	56
Tabela 18. Dzienny i roczny koszt terapii empagliflozyną z perspektywy płatnika publicznego (PPP) oraz wspólnej (PPP+P), z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS.	57
Tabela 19. Obecne warunki finansowe refundacji leku Forxiga® (<i>MZ 20/06/2023</i>).....	57
Tabela 20. Koszty jednostkowe Forxiga 30 tabl. a 10 mg oraz koszty dzienne i roczne terapii dapagliflozyną, perspektywa płatnika publicznego (PPP) i perspektywa wspólna (PPP+P).	58
Tabela 21. Częstość stosowania poszczególnych grup lekowych w badaniu <i>EMPA-KIDNEY</i> [REDACTED] [REDACTED].....	59
Tabela 22. Miesięczny oraz roczny koszt optymalnego leczenia farmakologicznego PChN.	59
Tabela 23. Podział stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.	60

Tabela 24. Roczne wskaźniki zdarzeń raportowanych w stanach zdrowotnych uwzględnionych w modelu (<i>Pollock 2022</i>).	61
Tabela 25. Koszt świadczeń wykorzystanych do obliczenia kosztów stanów zdrowotnych, uwzględnionych w modelu.	62
Tabela 26. Koszty roczne stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO.	63
Tabela 27. Podsumowanie kosztów powikłań sercowo-naczyniowych.....	65
Tabela 28. Podsumowanie kosztów procedur związanych z przeszczepieniem nerki.....	66
Tabela 29. Podsumowanie kosztów schyłkowej choroby nerek.....	67
Tabela 30. Podsumowanie kosztów amputacji.....	69
Tabela 31. Zestawienie parametrów modelu w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.	70
Tabela 32. Zestawienie parametrów analizy minimalizacji kosztów (CMA) – analiza podstawowa.	90
Tabela 33. Kierunkowa analiza wrażliwości – parametry o największym wpływie na wyniki.	91
Tabela 34. Scenariuszowa analiza wrażliwości – testowane założenia.	92
Tabela 35. Badania RCT w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.....	98
Tabela 36. Walidacja zewnętrzna modelu w oparciu o wyniki badania CRIC dla skumulowanego częstości wystąpienia ESKD, definiowanej jako czas do inicjacji terapii nerkozastępczej.	99
Tabela 37. Zestawienie kosztów: EMPA+SoC vs SoC, perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta; PPP+P (analiza podstawowa).....	102
Tabela 38. Zestawienie kosztów: EMPA+SoC vs SoC, perspektywa płatnika publicznego; PPP (analiza podstawowa).	103
Tabela 39. Zestawienie wyników zdrowotnych (LYG i QALY); EMPA+SoC vs SoC.	104
Tabela 40. Zestawienie wyników dotyczących śmiertelności; EMPA+SoC vs SoC.	104
Tabela 41. Zestawienie wyników dotyczących rozwoju schyłkowej niewydolności nerek (ESKD); EMPA+SoC vs SoC.....	105
Tabela 42. Zestawienie wyników zdrowotnych: czas przebywania w stanach zaawansowania PChN; EMPA+SoC vs SoC.....	107
Tabela 43 Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+SoC vs SoC; analiza podstawowa, z uwzględnieniem RSS.....	108
Tabela 44. Wyniki analizy kosztów-użyteczności (CUA): EMPA+SoC vs SoC; analiza dodatkowa, bez uwzględnienia RSS.....	109
Tabela 45. Wyniki analizy progowej dla opakowania Jardiance® 28 tab. a 10 mg w analizie kosztów-użyteczności (CUA) – analiza podstawowa.	110
Tabela 46. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	111
Tabela 47. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.....	113
Tabela 48. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	115
Tabela 49. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.	116

Tabela 50. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.....	118
Tabela 51. Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	119
Tabela 52. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	121
Tabela 53. Scenariuszowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.	123
Tabela 54. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.	125
Tabela 55. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, z uwzględnieniem RSS.	127
Tabela 56. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.	129
Tabela 57. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości kosztów-użyteczności; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	130
Tabela 58. Analiza minimalizacji kosztów flozyn (analiza podstawowa).	132
Tabela 59. Analiza progowa CZN Jardiance (analiza podstawowa minimalizacji kosztów).	134
Tabela 60. Zestawienie scenariuszy analizy wrażliwości CMA.	135
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości CMA (z uwzględnieniem RSS).....	136
Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości CMA (bez uwzględnienia RSS).....	136
Tabela 63. Wkład autorów w opracowanie raportu.	141
Tabela 64. Kryteria włączenia oraz wykluczenia publikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	142
Tabela 65. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu przewlekłej choroby nerek – <i>PubMed</i>	142
Tabela 66. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance® w leczeniu przewlekłej choroby nerek – <i>Cochrane Library</i>	143
Tabela 67. Charakterystyka metodyki i wyniki włączonych badań.	145
Tabela 68. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego <i>Cooper 2020</i>	148
Tabela 69. Publikacje włączone do przeglądu systematycznego <i>Elshahat 2020</i>	149
Tabela 70. Substancje czynne uwzględnione w kosztach standardowego leczenia przewlekłej choroby nerek (PChN).	150
Tabela 71. Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych (<i>GUS CPI 2023</i>).	152

Spis Wykresów

Wykres 1. Podział stanów zdrowotnych zastosowany w modelu.....	30
Wykres 2. Diagram opisujący proces wyszukiwania: użyteczności związane z przebiegiem PChN.	44
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.	126
Wykres 8. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP+P, z uwzględnieniem RSS.....	127
Wykres 9. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, z uwzględnieniem RSS.	128
Wykres 10. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP, z uwzględnieniem RSS.....	128
Wykres 11. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP+P, bez uwzględnienia RSS. ...	129
Wykres 12. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP+P, bez uwzględnienia RSS.....	130
Wykres 13. Wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	131
Wykres 14. Krzywa akceptowalności dla strategii EMPA+SoC; PPP, bez uwzględnienia RSS.....	132
Wykres 15. Diagram opisujący proces wyszukiwania analiz ekonomicznych dla leku Jardiance®.....	144

Piśmiennictwo

- AE Forxiga 2023** HealthQuest. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2023.
- AE Jardiance 2022** Aestimo s.c. Jardiance® (empagliflozyna) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza ekonomiczna. Kraków 2022.
- AE Levemir 2014** Aestimo s.c. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Kraków 2014.
- AKL Jardiance 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 kliniczna. Kraków 2023
- 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.543.7.2023** 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.543.7.2023. Data ukończenia 31.05.2023 r.
- APD Jardiance 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 problemu decyzyjnego. Kraków 2023
- 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 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
- Biuletyn Poltransplant 2019** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Nr 2 (28), lipiec 2019. Dostęp online pod adresem: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2_28_2019.pdf. Data ostatniego dostępu: 14.08.2023 r.
- Biuletyn Poltransplant 2020** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Nr 1 (29), 2020. Dostęp online pod adresem: <https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf>. Data ostatniego dostępu: 14.08.2023 r.
- Biuletyn Poltransplant 2021** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Nr 1(30), 2021. Dostęp online pod adresem: https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf. Data ostatniego dostępu: 14.08.2023 r.
- Biuletyn Poltransplant 2022** Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego ds. Transplantacji "Poltransplant". Nr 1 (31), 2022. Dostęp online pod adresem: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf. Data ostatniego dostępu: 14.08.2023 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.
- Budhram 2020** Budhram B, Sinclair A, Komenda P, Severn M, Sood MM. A Comparison of Patient-Reported Outcome Measures of Quality of Life By Dialysis Modality in the Treatment of Kidney Failure: A Systematic Review. *Can J Kidney Health Dis.* 2020 Oct 19;7:2054358120957431. doi: 10.1177/2054358120957431. PMID: 33149924; PMCID: PMC7580133.
- Busink 2023** Busink E, Kendzia D, Kircelli F, et al. A systematic review of the cost-effectiveness of renal replacement therapies, and consequences for decision-making in the end-stage renal disease treatment pathway. *Eur J Health Econ.* 2023;24(3):377-392. doi:10.1007/s10198-022-01478-2
- 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.
- 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: 23.08.2023 r.
- Chuasuwana 2020** Chuasuwan A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanapratchee O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):191. doi:10.1186/s12955-020-01449-2
- 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 JG, 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.
- CTR EMPA-KIDNEY** A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease. *Clinical Trial Report*. Dokument niepublikowany.
- Dalgaard 2015** Skov Dalgaard L, Nørgaard M, Jespersen B, Jensen-Fangel S, Østergaard LJ, Schønheyder 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.
- 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
- Grams 2021** Grams ME, Surapaneni A, Appel LJ, Lash JP, Hsu J, Diamantidis CJ, Rosas SE, Fink JC, Scialla JJ, Sondheim 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.
- 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
- Howell 2019** Howell M, Walker RC, Howard K. Cost Effectiveness of Dialysis Modalities: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(3):315-330. doi:10.1007/s40258-018-00455-2
- 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, Titzel S, 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.
- MZ 08/01/2021** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- MZ 20/06/2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r.
- 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 01/03/2023** Raport refundacyjny Centrali Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 marca 2023 r. dotyczący wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–grudzień 2022 r.
- NFZ 12/2023/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 12/2023/DSOZ z dnia 20.01.2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 125/2022/DSM** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 125/2022/DSM z dnia 30.09.2022 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 raktunkowym oraz w zakresie świadczenia w izbie przyjęć.
- NFZ 127/2022/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 127/2022/DSOZ z dnia 30.09.2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- NFZ 171/2022/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 171/2022/DSOZ z dnia 22.12.2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.
- NFZ 3/2023/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 3/2023/DSOZ z dnia 9 stycznia 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna.
- NFZ 57/2023/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 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 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 87/2022/DSOZ** Zarządzenia Prezesa NFZ nr 87/2022/DSOZ z dnia 15.07.2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.
- 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.
- 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.
- 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 1 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
- RD GUS 2021** Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2021. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2021,3,15.html>. Data ostatniego dostępu: 18.08.2023 r.
- RD GUS 2022** Rocznik Demograficzny. Główny Urząd Statystyczny. Warszawa 2022. Dostęp online pod adresem: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2022,3,16.html>. Data ostatniego dostępu: 18.08.2023 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.

- 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 8/2023/IV** Uchwała Rady NFZ nr 8/2023/IV z dnia 20.03.2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2022 r.
- Ustawa 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.
- 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, Vrtovnik 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, Ärnlov 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.
- Yang 2021** Yang F, Liao M, Wang P, Yang Z, Liu Y. The Cost-Effectiveness of Kidney Replacement Therapy Modalities: A Systematic Review of Full Economic Evaluations. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(2):163-180. doi:10.1007/s40258-020-00614-4