Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2025

healthquest.pl

Autorzy

[redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok 2a
01-517 Warszawa
tel. +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
http://www.healthquest.pl

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14,
02-676 Warszawa
tel. +48 22 2457300
fax. +48 22 4853007
www.astrazeneca.pl

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Analizowane wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, tj. leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów RAAS. Rozszerzenie wskazania polega przede wszystkim na **możliwości leczenia chorych z hiperkaliemią w przebiegu niewydolności serca**, stosujących leki ratujące życie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej lub brakiem możliwości zastosowania tych leków. Dodatkowo, istnieje również niewielka grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a, którzy są aktualnie wykluczeni z refundacji. **Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych (nefrologów i kardiologów) ze spotkania Advisory Board Lokelma dla AstraZeneca 21.10.2025.**

Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Pierwotnie model został wykonany przez [redacted] Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu, koszty związane ze stosowaniem RAASi, roczne koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca, koszty specyficznych zdarzeń związanych z chorobą, koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (badanie ZS-004/E) oraz jednoramiennego otwartego badania klinicznego (badanie ZS-005). W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Dodatkowo wykorzystano również wyniki badania oceniającego skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania ZORA). Naturalny przebieg choroby współistniejącej, tj. przewlekłej choroby nerek lub niewydolności serca oraz częstości występowania zdarzeń specyficznych dla pacjentów z PChN i HF oszacowano na podstawie danych literaturowych.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na ograniczenia w dostępie do specyficznych danych oraz wiek chorych włączonych do badania klinicznego do modelu (72 lata na podstawie badania ZORA).

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (wyniki badania POLKARD [Czech 2013], analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w przewlekłej chorobie nerek, niewydolności serca lub cukrzycy), obowiązujących Zarządzeń Prezesa NFZ (Nr 60/2025/DSOZ, Nr 57/2025/DSOZ, Nr 57/2025/DSOZ, Nr 32/2025/DSOZ, Nr 46/2025/DSOZ), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu oraz substancji czynnych stosowanych w ramach terapii RAASi), Raportów refundacyjnych i Uchwał Rady NFZ.

Sodu cyrkonu cyklokrzemianu, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. **W niniejszej analizie przyjęto ceny odpowiadające cenie sodu cyrkonu cyklokrzemianu** (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) **w ramach obecnego wskazania refundacyjnego zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.** Cena zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu w postaci preparatu Lokelma® wynosi [redacted]., co odpowiada cenie detalicznej (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu, który stanowi preparat patiromeru) w wysokości [redacted]. (limit finansowania w grupie limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii ustalony jest obecnie na preparacie Veltassy [patiromer] na poziomie 959,01 PLN). Przy odpłatności ryczałtowej (3,20 PLN/opak.), koszt dla NFZ wyniesie [redacted]

[redacted]

W celu zbadania wpływu poszczególnych parametrów na końcowe wyniki analizy przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Dodatkowo przeprowadzono analizę probabilistyczną, w której oszacowano średni współczynnik kosztów-użyteczności przy jednoczesnym uwzględnieniu zmienności wszystkich kluczowych parametrów modelu zgodnie z zadanym prawdopodobieństwem. Ponadto, przeprowadzono analizę progową.

Wyniki – wariant z RSS

Populacja chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF):

Analiza z perspektywy NFZ:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
  - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu ponad obowiązujący limit refundacyjny.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
  - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu [redacted]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Populacja chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN):

Analiza z perspektywy NFZ:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności d sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.

- Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu ponad obowiązujący limit refundacyjny.

[redacted] Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]

- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
  - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu [redacted]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Wnioski

Sodu cyrkonu cyklokrzemian stosowany u chorych z hiperkaliemią przynosi korzyści w postaci wydłużenia życia [redacted] w pełnym zdrowiu odpowiednio u chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca, stosujących RAASi i/lub MRA (lub z brakiem możliwości ich stosowania) oraz u chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi (lub z brakiem możliwości ich stosowania). Niewielkie dodatkowe koszty związane ze stosowaniem sodu cyrkonu cyklokrzemianu powodują, że wyniki analizy ekonomicznej są niższe od wartości progowej dla ICUR. Wskazuje to na wysoką kosztową-efektywność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem w analizowanych populacjach pacjentów, przy **znacznie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce** [redacted]

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®), **zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021 oraz wytyczne NICE 2021 na podstawie rekomendacji refundacyjnych) jako opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu.** Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że **nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne** (KDIGO 2024), dzięki czemu mogą być stosowane długotrwale (KDIGO 2024, UKKA 2023) w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową (UKKA 2023). Oprócz wytycznych klinicznych, wydano również kilka **pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu**

hiperkaliemii w przebiegu chorób współistniejących, w tym NICE 2020 i SMC 2020. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy sodu cyrkonu cyklokrzemian w hiperkaliemii w przebiegu PChN i HF jest refundowany w 11 krajach UE/EFTA (Holandia, Szwecja, Wielka Brytania, Hiszpania, Norwegia, Finlandia, Grecja, Włochy, Słowenia, Belgia, Luksemburg) i dodatkowo w Niemczech bez ograniczeń (tj. zgodnie z ChPL).

Wprowadzenie finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji docelowej **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną poprzez ułatwienie podstawowego stosowania RAASi/MRA bez konieczności zmiany dawkowania leków ratujących życie** u pacjentów kardiologicznych i nefrologicznych (KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, ESH 2023, Burton 2022).

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest pozbawionym smaku, niewchłanialnym, niepolimerowym związkiem o **wysokiej selektywności**, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe (dla porównania patiromer wiąże również magnez i fosforany - poprzez uwalniany wapń, a terapie starej generacji wapń i magnez). Sodu cyrkonu cyklokrzemian wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K^+ i >125 razy większą selektywność wobec jonów K^+ niż polistyrenosulfonian sodu (Stavros 2014). Istotny jest również **szybki czas działania** sodu cyrkonu cyklokrzemianu - redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny, a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h. Produkt leczniczy Lokelma ma **ograniczony wpływ na działanie lub wiązanie się z innymi produktami leczniczymi**, w związku z czym może być przyjmowany bez przerwy w dawkowaniu z lekami doustnymi, które nie wykazują biodostępności zależnej od pH i można go przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (w przypadku leków, których biodostępność zależy od pH żołądka produkt leczniczy Lokelma należy podawać z 2 godzinnymi odstępem; Lokelma ChPL).

Słowa kluczowe

sodu cyrkonu cyklokrzemian, hiperkaliemia, przewlekła choroba nerek, niewydolność serca
analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie 3
Słowa kluczowe 8
Spis treści 9
Wykaz skrótów i akronimów 12
1 Cel analizy 13
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny 15
3 Strategia analityczna 18
4 Perspektywa 19
5 Horyzont czasowy 20
6 Technika analityczna 21
7 Model 22
7.1 Interwencja i komparator 22
7.2 Analizowane populacje 22
7.3 Charakterystyka pacjentów 24
7.3.1 Charakterystyka wejściowa populacji – dane RWE 29
7.4 Ogólna struktura modelu 29
7.5 Modelowane stany zdrowia i zdarzenia 29
7.6 Zależności między hiperkaliemią, a wynikami 31
7.7 Parametry kliniczne 32
7.7.1 Stężenie potasu 32
7.7.2 Historia naturalna zmian czynników ryzyka 35
7.7.3 Historia naturalna progresji PChN 35
7.7.4 Historia naturalna progresji HF 36
7.7.5 Częstość występowania zdefiniowanych zdarzeń 36
7.7.6 Czas trwania leczenia 47
7.7.7 Zdarzenia niepożądane 48
7.8 Jakość życia – wartości użyteczności stanu zdrowia 49
7.8.1 Początkowa użyteczność 50
7.8.2 Użyteczność stanu zdrowia i zdarzeń 50
7.8.3 Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi 51
7.8.4 Użyteczności związane z leczeniem 52

7.9 Zużycie zasobów i parametry kosztowe 53
7.9.1 Koszty SZC i SoC 54
7.9.2 Koszty związane ze stosowaniem RAASi 54
7.9.3 Koszty związane ze stanami zdrowia i zdarzeniami 55
7.9.4 Dodatkowe koszty związane ze zdefiniowanym stężeniem potasu 56
7.9.5 Koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii 56
7.9.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 57
7.10 Dyskontowanie 57
7.11 Walidacja modelu 58
7.11.1 Walidacja konwergencji – przegląd systematyczny analiz ekonomicznych 58
7.11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia 63
7.12 Analiza wrażliwości 65
7.12.1 Deterministyczna analiza wrażliwości 66
7.12.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości 68
7.13 Analiza progowa 68
8 Wyniki analizy z perspektywy NFZ 69
8.1 Wariant z RSS 69
8.1.1 Hiperkaliemia u chorych z HF 69
8.1.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN 72
8.2 Wariant bez RSS 76
8.2.1 Hiperkaliemia u chorych z HF 77
8.2.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN 80
9 Wyniki analizy z perspektywy wspólnej 85
9.1 Wariant z RSS 85
9.1.1 Hiperkaliemia u chorych z HF 85
9.1.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN 88
9.2 Wariant bez RSS 92
9.2.1 Hiperkaliemia u chorych z HF 93
9.2.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN 96
10 Ograniczenia 101
11 Dyskusja 103
12 Wyniki końcowe 106
13 Podsumowanie i wnioski końcowe 110
14 Aneks 112

14.1 Sposób analiza danych, próbkowanie i dane wejściowe 112
14.2 Modelowanie stężenia potasu 113
14.2.1 Podejście do modelowania wahań stężenia potasu 113
14.2.2 Wprowadzenie do modeli efektów mieszanych 114
14.2.3 Modele stężenia K^+ oszacowane na podstawie danych z badania ZS 116
14.2.4 Przegląd procesu opracowywania modelu 119
14.2.5 Ocena i walidacja modelu 127
14.3 Diagramy 130
14.4 Równania ryzyk w modelu CPRD 135
14.5 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych 136
14.6 Szacowanie wartości użyteczności 139
14.7 Wartości wejściowe parametrów kosztowych 139
14.7.1 Dawkowanie 139
14.7.2 Koszty związane ze stosowaniem RAASi 141
14.7.3 Koszty stanów zdrowia i zdarzeń 143
14.7.4 Koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii 145
14.7.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 145
14.8 Tablice trwania życia 145
14.9 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych 147
14.10 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – PChN 150
14.11 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – HF 154
14.12 Zestawienie badań RWE 157
14.13 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ) 160
Spis tabel 163
Spis rycin 168
Bibliografia 170

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. *base case*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CPRD	UK *Clinical Practice Research Datalink*
HF	niewydolność serca (ang. *heart failure*)
HR	współczynnik ryzyka/hazard względny (ang. *hazard ratio*)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*)
LYG	zyskane lata życia (ang. *life years gained*).
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PChN	przewlekła choroba nerek
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *progression-free survival*)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*)
RRT	terapia nerkozastępcza (ang. renal replacement therapy)
SE	błąd standardowy (ang. *standard error*)
SoC	leczenie standardowe (ang. *standard of care*)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-użyteczności stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Analizowane wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem istniejącego wskazania refundacyjnego dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu, tj. leczenie hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów RAAS. Rozszerzenie wskazania polega przede wszystkim na **możliwości leczenia chorych z hiperkaliemią w przebiegu niewydolności serca** stosujących leki ratujące życie zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej lub brakiem możliwości zastosowania tych leków. Dodatkowo, istnieje również niewielka grupa pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3a, którzy są aktualnie wykluczeni z refundacji.

Wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego uzasadnione jest opinią ekspertów klinicznych (nefrologów i kardiologów) ze spotkania Advisory Board Lokelma dla AstraZeneca 21.10.2025.

W praktyce klinicznej rozwój hiperkaliemii jest zwykle wynikiem połączenia czynników nakładających się na **dysfunkcję nerek**, takich jak **zaawansowane stadia niewydolności serca** z towarzyszącym zmniejszeniem perfuzji nerek oraz cukrzyca z wysokim stężeniem glukozy lub hipoaldosteronizm hiporeninemiczny (Pecoits-Filho 2019). Analiza bazy danych UK *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) wykazała, że **rosnące obciążenie chorobami współistniejącymi wiązało się ze wzrostem ryzyka hiperkaliemii** (Tafesse 2019).

Dowody naukowe wskazują, że wysokie stężenie potasu powoduje **2-5-krotnie większe ryzyko hospitalizacji oraz 1,25-krotnie większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z hiperkaliemią** w porównaniu do pacjentów z normokaliemią (Palaka 2020). Ryzyko zgonu **wzrasta nawet 7-krotnie** wraz ze wzrostem stężenia potasu w surowicy i jest najwyższe u pacjentów z wieloma chorobami współistniejącymi (Collins 2017).

Stosowanie inhibitorów RAAS może prowadzić do hiperkaliemii wymagającej **zmniejszenia dawki RAASi lub zaprzestania ich stosowania, co z kolei wiąże się z ponad dwukrotnie większą śmiertelnością** (Epstein 2015, Tang 2023). **Ryzyko hiperkaliemii jest zwiększone u tych pacjentów ze względu na skojarzony wpływ leczenia inhibitorami RAAS i ich chorób współistniejących** (Abellas-Sequeiros 2018, Neiva 2018, Ali 2017). Dane literaturowe wskazują na **istotną potrzebę skutecznych metod leczenia hiperkaliemii,** które nie utrudniają stosowania ratujących życie inhibitorów RAAS zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej (Fudim 2018, Evans 2019, Rosano 2018).

W związku z powyższym, pacjenci z niewydolnością serca, którzy stosują inhibitory RAAS i/lub MRA stanowią populacje, która może odnieść wysokie korzyści z leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem.

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian, zalecane w wytycznych praktyki klinicznej (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2024, ESC 2021), **w sposób istotny wyróżniają się na tle terapii starej generacji**, w szczególności pod względem **bezpieczeństwa stosowania.** Najnowsze polskie dane sprzedażowe terapii obniżających poziom potasu (niewielka sprzedaż preparatów zawierających polistyrenosulfonian sodu lub wapnia w porównaniu do szacowanej liczby pacjentów z hiperkaliemią w Polsce oraz wzrost sprzedanych opakowań refundowanych preparatów Lokelma i Veltassa w ostatnich miesiącach) wskazują, że **istnieje duża potrzeba skutecznych i bezpiecznych terapii usuwających potas z organizmu.**

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, wskazania rejestracyjne oraz refundacyjne, jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®) w analizowanym wskazaniu przyjęto standardowe postępowanie (SoC, ang. standard of care) w leczeniu hiperkaliemii. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie: [redacted] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek i niewydolności serca. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.

W poniższej tabeli przedstawiono kontekst analizy wg schematu PICO (populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli chorzy z hiperkaliemią w przebiegu: • przewlekłej choroby nerek (PChN, ang. *chronic kidney disease*) w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków; • przewlekłej niewydolności serca (HF, ang. *heart failure*), u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.
interwencja (I)	sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, SZC)
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowego leczenia standardowego (SoC)
perspektywa	• płatnika publicznego, tj. Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) • wspólna, tj. płatnika publicznego i chorego
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	• skuteczność i zdarzenia niepożądane: na podstawie badań klinicznych i badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej • użyteczność stanów zdrowia: na podstawie danych literaturowych • koszty: bezpośrednie koszty medyczne
wyniki (O)	koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowany w Polsce w leczenie hiperkaliemii u dorosłych pacjentów w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stopniu 3b-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (inhibitory ACE oraz inhibitory receptora dla angiotensyny) (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane jest rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) w ramach istniejącej grupy limitowej, tj. 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii (w związku z art. 15. p. 2 ustawy refundacyjnej [NUR 2023]), przy obowiązującej cenie i poziomie odpłatności dla pacjenta (Obwieszczenie MZ).

Wnioskowane wskazanie brzmi: „leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków".

Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychotycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:
   - **wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo**
   - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
   - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;

3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 11 września 2025 r. w sprawie minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2026 roku wzrośnie do 4 806 PLN (Rozporządzenie RM).

Wnioskowana cena producenta (cena zbytu netto) sodu cyrkonu cyklokrzemianu w postaci preparatu Lokelma® (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) wynosi [redacted] Cena detaliczna (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu, który stanowi preparat patiromeru) będzie wynosić [redacted]

Sodu cyrkonu cyklokrzemianu, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. Przy założeniu stosowania dawki podstawowej[1] miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia (240,30 PLN w 2026 r.) za pracę i wynosi ok. [redacted]. W związku z powyższym koszt miesięcznej terapii produktem Lokelma® spełnia kryterium kwalifikacji do odpłatności ryczałtowej (zgodnie z art. 14 ust. 1 ustawy). Przy odpłatności ryczałtowej dla pacjenta (3,20 PLN/opak.) koszt dla NFZ wyniesie [redacted]

Wnioskowaną urzędową cenę zbytu sodu cyrkonu cyklokrzemianu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Wnioskowana cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.).

Zawartość opakowania	Cena zbytu netto, PLN	UCZ, PLN*	CHB PLN**	CD, PLN***	WLF, PLN	WDŚ, PLN	WR, PLN
Lokelma®, 5 g, 30 sasz.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* VAT 8%; ** marża hurtowa 6%; ***marża detaliczna; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD- cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

[redacted]

[1] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu na poziomie 5 g tj. zalecana dawka początkowa w fazie podtrzymującej wg Charakterystyki Produktu Leczniczego (Lokelma ChPL).

[redacted]

Tab. 3. Cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) z RSS.

	WR, PLN/opak.	WDŚ, PLN/opak.	WR+WDŚ, PLN
Cena bez RSS (tabela wyżej)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
RSS	[redacted]		
Cena z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

RSS - instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*); WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WR - wysokość refundacji.

3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model globalny przygotowany przez firmę [redacted] i dostarczony przez producenta leku, firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel.

Model miał na celu porównanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC) w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz w leczeniu chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF).

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów sodu cyrkonu cyklokrzemianu, kosztów stanów zdrowia i specyficznych zdarzeń związanych z chorobą, kosztów zdarzeń hiperkaliemii, kosztów terapii RAASi oraz kosztów zdarzeń niepożądanych (dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ, Zarządzenia i Komunikaty NFZ). W modelu zastosowano polskie tablice trwania życia (GUS 2025).

Zadanie analityczne polegało na oszacowaniu i wprowadzeniu polskich danych, a następnie na weryfikacji założeń i struktury modelu w polskich warunkach klinicznych oraz interpretacji otrzymanych wyników analizy kosztów-użyteczności.

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców) (AOTMiT 2016).

Wnioskowane jest rozszerzenie wskazań rejestracyjnych bez zmiany istniejącej grupy limitowej, stąd chory będzie ponosić część kosztów leczenia.

W związku z powyższym analizę przeprowadzono w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. Nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych" (AOTMiT 2016).

W niniejszej ocenie zastosowano dożywotni horyzont czasowy w celu uchwycenia całkowitego wpływu terapii na zdrowie i wyniki w zakresie kosztów. Pacjenci są symulowani przez okres do 80 lat[2] (do śmierci z przyczyn związanych z chorobą lub ogólnych; patrz rozdz. 7.7.5), co stanowi wystarczający okres do modelowania pozostałej oczekiwanej długości życia wszystkich pacjentów.

W badaniach ZS-004 i ZS-005 pomiary stężenia K^+ w surowicy wykonywano codziennie podczas fazy leczenia ostrego (dni 1–3). Podczas fazy podtrzymującej badania ZS-005 (dzień 4+) stężenie K^+ w surowicy mierzono co tydzień przez pierwszy miesiąc, a następnie co cztery tygodnie przez okres do jednego roku. Aby odzwierciedlić projekt badań ZS-004 i ZS-005, podstawowy cykl modelu wynosi cztery tygodnie (28 dni). W celu uchwycenia zmian poziomu K^+ podczas ostrej fazy leczenia i jak najlepszego wykorzystania dostępnych danych z badań dotyczących SZC i jego komparatorów, pierwszy czterotygodniowy okres podzielono na krótsze cykle - Tab. 4.

Tab. 4. Podsumowanie długości cyklu stosowanych od początku symulacji.

Cykl	Opis	Długość cyklu
1	Dzień 1	1 dzień
2	Dzień 2	1 dzień
3	Dzień 3	1 dzień
4	Dzień 4-14	11 dni
5	Dzień 15-28 (tydzień 3-4)	2 tygodnie
6+	Tydzień 5+	4 tygodnie

[2] takie założenie pozwala na modelowanie pacjentów do momentu przerwania leczenia przez wszystkich pacjentów.

6 Technika analityczna

Zastosowaną techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności - wyniki analizy zostały przedstawione w postaci kosztu roku życia skorygowanego o jakość (PLN/QALY).

7 Model

Opracowany przez [redacted]. model opłacalności jest stochastyczną symulacją na poziomie pacjenta z ustalonym przyrostem czasu zaprojektowanym w celu przewidywania naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z zaawansowaną PChN i/lub HF oraz ilościowego określenia kosztów i korzyści związanych ze stosowaniem SZC do kontroli stężenia K^+ w surowicy w eksplorowanej populacji pacjentów. Model został opracowany w programie Microsoft Excel dla systemu Windows i jest kompatybilny z programem Excel 2007 i nowszym. Podstawowe obliczenia modelu są wykonywane w programie *Visual Basic for Applications* (VBA).

Model jest obsługiwany głównie za pomocą jednego arkusza kalkulacyjnego („*Front End*"). Z poziomu „*Front End*" można przeprowadzić trzy rodzaje analiz, w tym analizę wartości średnich oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). W analizie wartości średnich kohorta pacjentów jest symulowana przy użyciu jednego zestawu danych wejściowych modelu („średni" chory). W PSA grupa pacjentów jest symulowana przy użyciu wielu zestawów próbek danych wejściowych modelu, a wyniki są uśredniane na podstawie powtarzanych symulacji.

Ustawienia i dane wejściowe wykorzystywane w analizach modelowych pochodzą z „danych rzeczywistych" (ang. „*live data*") zdefiniowanych w arkuszach „*Inputs*", „*Inputs 2*" oraz „*Potassium*". Podczas uruchamiania symulacji z poziomu interfejsu użytkownika wartości danych wejściowych modelu w arkuszu danych wejściowych są automatycznie ładowane na podstawie ustawień zdefiniowanych w tym arkuszu (np. wybór komparatora i populacji). Tryby analizy i obsługi danych wejściowych opisano bardziej szczegółowo w aneksie 14.1.

7.1 Interwencja i komparator

Model został przygotowany do oceny stosowania SZC w porównaniu ze standardową opieką w ramach leczenia ostrej fazy hiperkaliemii oraz w ramach terapii podtrzymującej.

Standardowa opieka (SoC) jest zdefiniowana jako interwencje dotyczące stylu życia stosowane w ramach terapii podtrzymującej (np. dieta i modyfikacja stosowanych jednocześnie leków; bez dedykowanego aktywnego leczenia).

Należy zauważyć, że modelowanie standardowej opieki jest szczególnie trudne ze względu na znaczną heterogeniczność związaną z patogenezą hiperkaliemii, metodami korygowania i kontrolowania poziomów K^+ (w szczególności interwencje niefarmakologiczne i różny stopień przestrzegania zaleceń dotyczących metod farmakologicznych) oraz reakcją pacjentów na takie interwencje.

7.2 Analizowane populacje

Docelowe populacje pacjentów dostępne do modelowania to dorośli z zaawansowaną PChN (w stadium 3a–5 bez dializoterapii) i/lub HF (klasa funkcjonalna I, II, III lub IV według New *York Heart Association* [NYHA]), leczeni lub nieleczeni RAASi w momencie rozpoczęcia badania.

Definicje stadiów CKD i HF są określone odpowiednio w Tab. 5 i Tab. 6.

Tab. 5. Definicje stopni zaawansowania PChN.

Stopień PChN	Dolna granica eGFR	Górna granica eGFR
3a	≥ 45 ml/min/1,73 m^2	< 60 ml/min/1,73 m^2
3b	≥ 30 ml/min/1,73 m^2	< 45 ml/min/1,73 m^2
4	≥ 15 ml/min/1,73 m^2	< 30 ml/min/1,73 m^2
5	≥ 0 ml/min/1,73 m^2	< 15 ml/min/1,73 m^2

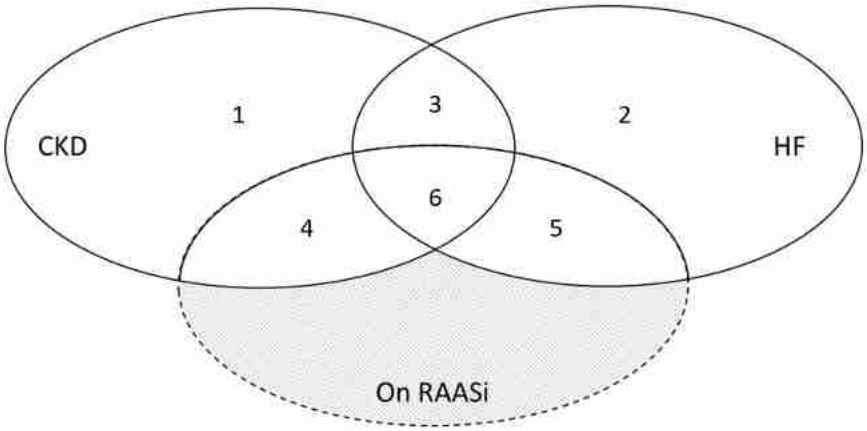
Tab. 6. Definicje stopni zaawansowania HF.

Klasa NYHA	Objawy u pacjenta
I	Brak ograniczeń aktywności fizycznej. Zwykła aktywność fizyczna nie powoduje nadmiernego zmęczenia, kołatania serca, duszności (trudności w oddychaniu).
II	Nieznaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w spoczynku. Zwykła aktywność fizyczna powoduje zmęczenie, kołatanie serca, duszności (trudności w oddychaniu).
III	Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej. Komfort w stanie spoczynku. Aktywność mniejsza niż zwykła powoduje zmęczenie, kołatanie serca lub duszności.
IV	Brak możliwości wykonywania jakiejkolwiek aktywności fizycznej bez odczuwania dyskomfortu. Objawy niewydolności serca w spoczynku. W przypadku podjęcia jakiejkolwiek aktywności fizycznej dyskomfort nasila się.

Poniższy rysunek przedstawia schematycznie populacje pacjentów dostępne do symulacji w modelu. W punkcie odniesienia można zainicjować kohortę modelowanych pacjentów, aby reprezentowała dowolny ponumerowany segment diagramu. Wszyscy pacjenci w modelowanej kohorcie są inicjowani z tymi samymi chorobami współistniejącymi (PChN i/lub HF); jednak użytkownik może określić, czy kohorta jest „na RAASi", „poza RAASi", czy też składa się z mieszanej populacji pacjentów poddanych terapii RAASi. Jeśli wybrano opcję symulacji mieszanej populacji RAASi, użytkownik może zdefiniować w interfejsie użytkownika modelu odsetek modelowanych pacjentów otrzymujących terapię RAASi.

Z wyjątkiem odstawienia RAASi, przemieszczanie się między segmentami nie jest modelowane w trakcie symulacji (tj. rozwój PChN nie jest modelowany wśród pacjentów z HF w punkcie początkowym). Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym SZC jest wskazane w „leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów", tj. również populacja bez chorób współistniejących („na RAASi"), ale populacja ta nie jest analizowana w modelu.

Ryc. 1. Populacje pacjentów dostępne do modelowania (obszary ponumerowane od 1 do 6).



Tab. 7. Opis populacji pacjentów dostępnych do modelowania.

Choroby współistniejące	Odpowiedni obszar na diagramie (Ryc. 1)		
	RAASi (-)	Z RAASi (+)	RAASi (+/-)
PChN	1	4	1+4
HF	2	5	2+5
PChN + HF	3	6	3+6

7.3 Charakterystyka pacjentów

W Tab. 8 zestawiono zmienne dostępne do opisania modelowanych pacjentów, zgodnie z docelową populacją pacjentów. Z wyjątkiem wieku i czasu trwania choroby, wszystkie pozostałe cechy pacjentów pozostają niezmienne w trakcie symulacji (tj. są równe określonej wartości wyjściowej).

Podczas gdy niektóre cechy wyjściowe mają wpływ na przewidywane wyniki każdej modelowanej kohorty, inne mają znaczenie tylko dla niektórych modelowanych kohort i wpływają na wyniki tylko w przypadku zastosowania określonego podejścia do przewidywania częstości występowania zdarzeń. Znaczenie każdej cechy (tj. okoliczności, w których cecha może mieć wpływ na przewidywane wyniki) jest wskazane w poniższej tabeli za pomocą znaczników (✓), krzyżyków (×) lub tekstu, gdzie cechy są zawsze istotne, nigdy nie są istotne lub są istotne w określonych okolicznościach. Na przykład:

- wiek wyjściowy jest zawsze istotny i może wpływać na przewidywane wyniki we wszystkich populacjach pacjentów;
- dane dotyczące czasu trwania choroby są wykorzystywane w równaniach *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD) do przewidywania wyników leczenia we wszystkich populacjach pacjentów;

Średnie wartości zmiennych najbardziej istotnych dla symulacji są definiowane w interfejsie użytkownika modelu; powiązane wartości błędu standardowego (SE) są określone w arkuszu danych wejściowych. Zakłada się, że odsetek pacjentów z PChN, z HF i leczonych RAASi jest

ustawiony na 1 lub 0 (z SE równym 0). W wariancie RAASi (+/-) przyjęto wartość 0,95 tak, aby odpowiada jak najbardziej populacji wnioskowanej. Dane wejściowe są powiązane z ustawieniami w części „*Front End*" modelu i wypełniane na podstawie określonej przez użytkownika populacji poddanej ocenie. W przypadku modelowanej kohorty HF odsetek pacjentów w klasach (NYHA) I, II, III i IV jest ustawiony odpowiednio na 0,00; 0,79; 0,16 i 0,05 (z SE równym 0)[3]. W przypadku wybrania do uwzględnienia w PSA, wartości wyjściowe wieku i eGFR są pobierane z rozkładów normalnych i ograniczone odpowiednio do zakresów 18–100 lat i 15–130 ml/min/1,73 m^2. Dodatkowe wyjściowe cechy pacjentów są opisane w arkuszu „*Input Data 2*" – dolna część Tab. 8.

Tab. 8. Charakterystyka wejściowa dostępna do opisania modelowanych populacji pacjentów

Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania	Populacja docelowa		
	Kohorta PChN	Kohorta HF	Kohorta PChN + HF
Arkusz *Front End*			
Odsetek osób z PChN	✓	✓	✓
Odsetek pacjentów z HF	✓	✓	✓
Odsetek stosujących RAASi	✓	✓	✓
Wiek (lata)	✓	✓	✓
Odsetek kobiet	✓	✓	✓
eGFR (ml/min/1,73 m^2)	✓	✓	✓
Odsetek NYHA I	×	✓	✓
Odsetek NYHA II	×	✓	✓
Odsetek NYHA III	×	✓	✓
Odsetek NYHA IV	×	✓	✓
Arkusz *Input data 2*			
Profil zachorowalności			
Czas trwania CKD3+ i/lub HF (lata)	CPRD	CPRD	CPRD
Frakcja wyrzutowa (ml)	×	×	×
Etiologia niedokrwienna (%)	×	×	×
Choroby współistniejące/historia kliniczna (odsetek)			
Cukrzyca	CPRD	CPRD	CPRD
Rak	CPRD	CPRD	CPRD
Nowotwór z przerzutami	CPRD	CPRD	CPRD
Choroba naczyń obwodowych	CPRD	CPRD	CPRD
Otępienie	CPRD	CPRD	CPRD
MACE	CPRD	CPRD	CPRD
Choroba reumatologiczna	CPRD	CPRD	CPRD
Przewlekła choroba płuc	CPRD	CPRD	CPRD
Modyfikowalne czynniki ryzyka			
Odsetek palaczy	CPRD	CPRD	CPRD
Waga (kg)	×	×	×

[3] Zgodnie z założeniami modelu globalnego.

Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania	Populacja docelowa		
	Kohorta PChN	Kohorta HF	Kohorta PChN + HF
Wskaźnik masy ciała (kg/m^2)	CPRD	CPRD	CPRD
Ciśnienie skurczowe krwi (mmHg)	×	×	×
Cholesterol całkowity (mg/dl)	CPRD	×	×
Hemoglobina (g/dl)	CPRD	✓	✓
Liczba białych krwinek (x10^9 /l)	×	CPRD	CPRD
Limfocyty (10^3 komórek/µl)	×	×	×
Sód (mEq/l)	×	×	×
Kwas moczowy (mg/dl)	×	×	×
Terapie towarzyszące (proporcja, o ile nie podano inaczej)			
Diuretyki oszczędzające potas	×	×	×
Diuretyki	CPRD	CPRD	CPRD
Beta-blokery	×	×	×
Bloker kanału wapniowego	CPRD	×	×
NLPZ	CPRD	×	×
Insulina	CPRD	✓	✓
Statyna	×	×	×
Środek rozszerzający oskrzela	CPRD	CPRD	CPRD
Allopurynol	×	×	×
ICD	×	×	×
BICD	×	×	×
Odsetek użytkowników RAASi stosujących ACE	×	×	×
Odsetek użytkowników RAASi stosujących ARB	×	×	×
Dawka leku moczopędnego (mg/kg)	×	×	×

Populacja, do której ma zastosowanie: ✓zawsze ma zastosowanie; × nigdy nie ma zastosowania; CPRD: ma zastosowanie tylko w przypadku korzystania z równań ryzyka CPRD. ACE: enzym konwertujący angiotensynę; ARB: bloker receptora angiotensyny II; BICD: dwukomorowy wszczepialny kardiowerter-defibrylator, BMI: wskaźnik masy ciała; CKD: przewlekła choroba nerek; CPRD: *Clinical Practice Research Datalink*; ICD: wszczepialny kardiowerter-defibrylator; HF: niewydolność serca; K^+: potas; MACE: poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular events*); NSAID: niesteroidowe leki przeciwzapalne; NYHA: New York Heart Association; RAASi: inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron.

W Tab. 9 podsumowano dane z badań ZS-004/E i ZS-005, które można wykorzystać do określenia charakterystyki wejściowej. Przedstawiono profile charakterystyki wyjściowej dla każdej z docelowych populacji pacjentów, które można modelować (tj. PChN, HF, i PChN + HF). Dodatkowo przedstawiono również charakterystykę wyjściową wszystkich pacjentów z PChN i/lub HF; należy jednak zauważyć, że kohorty mogą być w modelu analizowane tylko niezależnie.

W Tab. 10 zestawiono przykładowe dane wejściowe dotyczące charakterystyki wejściowej, które nie zostały przedstawione w badaniach ZS-004/E i ZS-005; większość z nich pochodzi z retrospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego pacjentów z PChN i HF w CPRD (opisane w rozdz. 7.7.5.2). W przypadku braku odpowiednich danych CPRD, które mogłyby posłużyć jako dane wejściowe do modelu, przedstawiono wartości zastępcze (założenia).

Tab. 9. Charakterystyka wejściowa pacjentów na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań ZS-004/E i/lub ZS-005.

Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania	Populacja docelowa						Cała kohorta PChN i/lub HF	
	PChN		NS		PChN + HF			
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
ZS-004/E								
Wiek (lata)	[redacted]							
Odsetek kobiet								
eGFR (ml/min/1,73 m^2)								
Waga (kg)								
SBP (mmHg)								
Hb (g/dl)								
Liczba białych krwinek (10^9 /l)								
Limfocyty (10^3 /µl)								
Sód (mmol/l)								
ZS-005								
Wiek (lata)								
Odsetek kobiet								
eGFR (ml/min/1,73 m^2)								
Waga (kg)								
SBP (mmHg)								
Hb (g/dl)								
Liczba białych krwinek (10^9 /l)								
Limfocyty (10^3 /µl)								
Sód (mmol/l)								
Połączenie ZS-004E + ZS-005								
Wiek (lata)								
Odsetek kobiet								
eGFR (ml/min/1,73 m^2)								
Waga (kg)								
SBP (mmHg)								
Hb (g/dl)								
Liczba białych krwinek (10^9 /l)								
Limfocyty (10^3 /µl)								
Sód (mmol/l)								

Tab. 10. Dane wyjściowe dotyczące pozostałych cech pacjentów (wartości ilustracyjne dla kohort wyłącznie z PChN i HF).

Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania	PChN			HF		
	Średnia	SE	Źródło	Średnia	SE	Źródło
Arkusz *Input data 2*						
Profil zachorowalności						
Czas trwania choroby (lata)	0	0	Założenie	0	0	Założenie

Charakterystyka pacjentów w momencie rozpoczęcia badania	PChN			HF		
	Średnia	SE	Źródło	Średnia	SE	Źródło
Frakcja wyrzutowa (ml)	×	×	N/A	×	×	N/A
Etiologia niedokrwienna (%)	×	×	N/A	×	×	
Choroby współistniejące/historia kliniczna (odsetek)						
Cukrzyca	[redacted]	[redacted]	CPRD	[redacted]	[redacted]	CPRD
Rak	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Nowotwór z przerzutami	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
PVD	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Demencja	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
MACE	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Choroba reumatologiczna	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
CPD	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Modyfikowalne czynniki ryzyka						
Odsetek palaczy	[redacted]	[redacted]	CPRD	[redacted]	[redacted]	CPRD
Wskaźnik masy ciała (kg/m^2)	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Cholesterol całkowity (mg/dl)**	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	
Kwas moczowy (mg/dl)	×	×	N/A	×	×	N/A
Terapie towarzyszące (proporcja, o ile nie podano inaczej)						
Diuretyki oszczędzające potas	×	×	N/A	×	×	N/A
Diuretyki	[redacted]	[redacted]	CPRD	[redacted]	[redacted]	CPRD
Beta-bloker	×	×	N/A	[redacted]	[redacted]	
Bloker kanału wapniowego	[redacted]	[redacted]	CPRD	×	×	N/A
Insulina	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	CPRD
Statyna	×	×	N/A	[redacted]	[redacted]	
Środek rozszerzający oskrzela	[redacted]	[redacted]	CPRD	[redacted]	[redacted]	
Odsetek użytkowników RAASi stosujących ACE	×	×	N/A	[redacted]	[redacted]	
Odsetek użytkowników RAASi stosujących ARB	×	×		[redacted]	[redacted]	
Allopurynol	×	×		[redacted]	[redacted]	
ICD	×	×		×	×	N/A
BICD	×	×		×	×	
Dawka leku moczopędnego (mg/kg)	×	×		×	×	

ACE: enzym konwertujący angiotensynę; ARB: bloker receptora angiotensyny II; BICD: dwukomorowy wszczepialny kardiowerter-defibrylator, BMI: wskaźnik masy ciała; CKD: przewlekła choroba nerek; CPD: przewlekła choroba płuc; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; ICD: wszczepialny kardiowerter-defibrylator; K^+: potas; HF: niewydolność serca; MACE: poważne zdarzenie sercowe; N/A: nie dotyczy; NSAID: niesteroidowe leki przeciwzapalne; NYHA: New York Heart Association; PVD: choroba naczyń obwodowych; RAASi: inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron. Pomiary cholesterolu całkowitego przeliczono w następujący sposób: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl.

7.3.1 Charakterystyka wejściowa populacji – dane RWE

Model umożliwia testowania charakterystyki wejściowej pacjentów na podstawie zidentyfikowanych danych RWE. Charakterystykę badań przedstawiono w aneksie 14.12.

Charakterystykę populacji (wiek, płeć) przyjęto na podstawie danych z badania ZORA przeprowadzonego w populacji dorosłych chorych z PChN i/lub HF otrzymujących RAASi, którzy doświadczyli hiperkaliemii, a więc w populacji zbliżonej do wnioskowanej.

Dla pacjentów z PChN, wartość eGFR przyjęto na poziomie 52,00 ml/min 1,72 m^2 (średnia z zakresu 45-59, tj. górna i dolna granica przedziału eGFR dla PChN w stadium 3a), co odzwierciedla pacjentów zgodnie z wnioskowanym wskazaniem (rozszerzenie wskazania).

Tab. 11. Alternatywne charakterystyki wejściowe przyjęte w modelu.

	Średni wiek	% kobiet	Średni eGFR
Analiza podstawowa	**71,80***	**0,411***	**52,00****
ZORA	71,80	0,411	NR

NR – nie raportowano; *dane modyfikowane przez użytkownika modelu; na podstawie badania RWE ZORA; **założenie (PChN 3a).

7.4 Ogólna struktura modelu

Model został opracowany jako symulacja stochastyczna na poziomie pacjenta, z ustalonym przyrostem czasu, w celu uchwycenia złożoności choroby i umożliwienia symulacji wielu współistniejących i konkurujących ze sobą ryzyk warunkowych.

Model symuluje naturalny przebieg choroby u pacjentów z zaawansowaną PChN i/lub HF, wykorzystując standardowe podejścia do klasyfikacji ciężkości choroby i przewidywania jej postępu. Przebieg hiperkaliemii specyficzny dla danego ramienia jest modelowany na poziomie pacjenta (patrz rozdz. 7.7.1), co wpływa na powiązane z tym ryzyko zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem.

Korzyści związane z leczeniem SZC lub SoC są wynikiem modelowania różnic w:

1. **Poziomach hiperkaliemii i związanych z nimi:**
   - **częstością występowania ostrych epizodów hiperglikemii;**
   - **częstością występowania zdarzeń zakończonych i niezakończonych zgonem;**
   - **zmianach w terapii RAASi;**
2. **Profilach zdarzeń niepożądanych i częstościach przerwania leczenia.**

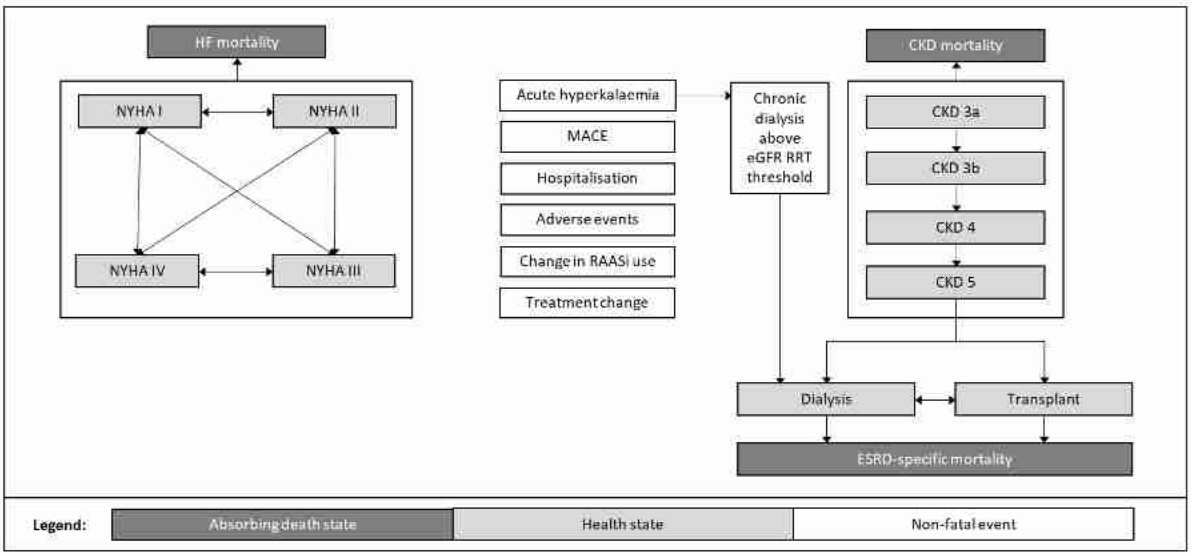
7.5 Modelowane stany zdrowia i zdarzenia

Uproszczony schemat przedstawiający stany zdrowia i zdarzenia uwzględnione w modelu przedstawiono na się Ryc. 2. Postęp choroby u pacjentów z HF jest modelowany poprzez przejścia między klasyfikacjami NYHA (I do IV), natomiast postęp choroby u pacjentów z PChN jest modelowany poprzez spadek szacowanego współczynnika filtracji kłębuszkowej (eGFR) w skali ciągłej. W przypadku pacjentów z PChN postęp choroby jest śledzony aż do wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) i rozpoczęcia terapii nerkozastępczej

(RRT), przy czym pacjenci są modelowani w różnych stanach zdrowia związanych z dializą i przeszczepem.

W miarę postępów symulacji pacjentów w modelu naliczane są zdarzenia zakończone i niezakończone zgonem, których prawdopodobieństwo może wynikać z opublikowanych badań i/lub analiz CPRD. Modelowane profile hiperkaliemii (K^+) są zależne od leczenia, a częstość występowania ostrej hiperkaliemii jest modelowana, gdy poziomy hiperkaliemii przekraczają określony próg. Podczas leczenia pacjenci mogą doświadczać zdarzeń niepożądanych (AE) lub przerwać terapię z powodu ostrej HF lub z innych powodów. Prawdopodobieństwo wystąpienia innych zdarzeń (w tym poważnych zdarzeń sercowych (MACE), hospitalizacji, zmian w stosowaniu RAASi i śmiertelności) może być modyfikowane przez poziom K^+, wśród innych czynników ryzyka. Kluczowe zależności między poziomem K^+ a modelowanymi wynikami podsumowano w rozdz. 7.6, a oszacowanie ryzyka zdarzenia przedstawiono w rozdz. 7.7.5.

Ryc. 2. Schemat modelu podsumowujący stany zdrowia (zacienione) i zdarzenia (niezacienione).



W modelu, skuteczność i bezpieczeństwo są modelowane w fazie ostrej hiperkaliemii i leczenia podtrzymującego (przed rozpoczęciem dializoterapii). Po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego (RRT) poziomy K^+ nie są modelowane, a częstość występowania zdarzeń nie jest specyficznie analizowana (z wyjątkiem powikłań związanych z dializą). W stanach RRT (obejmujących stany zdrowia związane z dializą i przeszczepem) wszyscy pacjenci są modelowani w ten sam sposób i nie wprowadzono różnicowania między wcześniejszym leczeniem lub chorobami współistniejącymi w odniesieniu do kosztów, użyteczności i przeżywalności związanych z RRT.

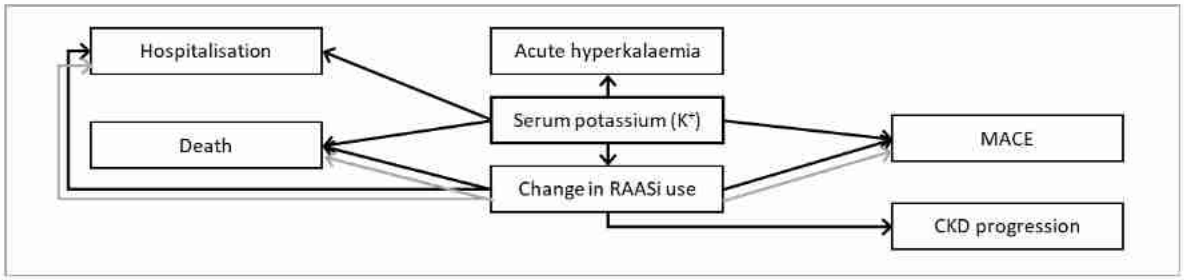
Koszty i użyteczność (lub spadki użyteczności) są dostosowane do stanu zdrowia, statusu leczenia i częstości występowania każdego zdarzenia. Pacjenci są symulowani do momentu śmierci lub osiągnięcia modelowanego horyzontu czasowego.

7.6 Zależności między hiperkaliemią, a wynikami

Częstość występowania zdarzeń niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem jest oparta na opublikowanej literaturze i równaniach ryzyka dopasowanych do danych CPRD. Poniższe rysunki ilustrują kluczowe modelowane zależności między poziomami K^+, a przewidywanymi zdarzeniami odpowiednio w populacjach PChN i HF. Zmiany w leczeniu, które mogą być wywołane w związku ze stosowanym leczeniem i reguły decyzyjne zdefiniowane przez użytkownika opisano w rozdz. 7.7.5.

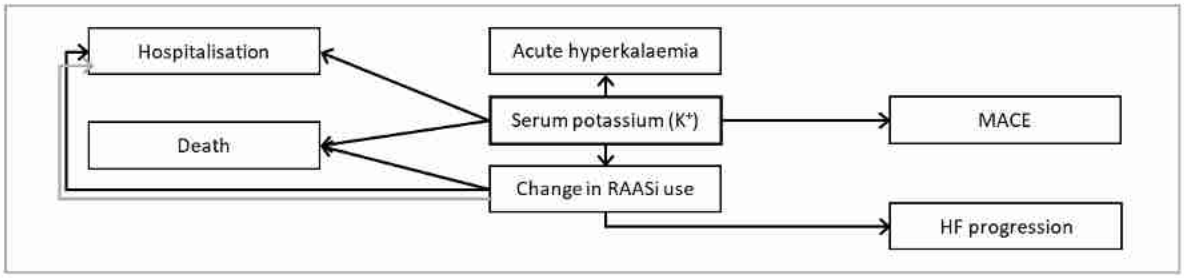
Modelowany wpływ stosowania RAASi na ryzyko zdarzenia można uchwycić jako czynnik binarny (tj. dowolny poziom stosowania w porównaniu z brakiem stosowania) lub zgodnie z poziomem stosowania RAASi (tj. optymalne stosowanie w porównaniu z nieoptymalnym stosowaniem w porównaniu z brakiem stosowania). Na rysunkach czarne strzałki wskazują ryzyko zdarzeń zmodyfikowane przez stosowanie RAASi wyrażone jako czynnik binarny, natomiast szare strzałki wskazują, że wpływ stosowania RAASi na ryzyko zdarzeń jest modelowany zgodnie z poziomem stosowania RAASi (optymalny vs suboptymalny). Brakuje dowodów opisujących skuteczność suboptymalnego stosowania RAASi w przypadku niektórych modelowanych zdarzeń. Natomiast ryzyko innych zdarzeń (np. zgonu pacjentów z PChN) jest określane na podstawie ilorazu szans (OR), który jest definiowany przez poziom stosowania RAASi.

Ryc. 3. Modelowane zależności między poziomami K^+ a wynikami w populacji PChN.



Szare strzałki przedstawiają zależności, które można modelować zgodnie z poziomem stosowania RAASi (optymalny vs suboptymalny).

Ryc. 4. Modelowane zależności między poziomami K^+ a wynikami leczenia w populacji pacjentów z HF.



Szare strzałki przedstawiają zależności, które można modelować w zależności od poziomu stosowania RAASi (optymalny vs suboptymalny).

7.7 Parametry kliniczne

7.7.1 Stężenie potasu

7.7.1.1 Zmiana stężenia potasu w czasie

Podczas analizy stężenia potasu w surowicy chorych z badania ZS-004/E widoczne są duże fluktuacje tego stężenie w czasie, a każdy pacjent wykazuje unikalną „trajektorię" stężenia K^+ - Ryc. 5. Aby odzwierciedlić to w modelu, profile K^+ specyficzne dla badania, leczenia i pacjenta są symulowane przy użyciu modeli regresji z efektami mieszanymi. Parametry modelu efektów stałych odzwierciedlają ogólne trendy zmian stężenia K^+ na poziomie populacji, natomiast uwzględnienie terminów efektów losowych pozwala poszczególnym pacjentom wykazywać unikalny, zmienny profil K^+, który może odbiegać od średniej populacyjnej.

Ryc. 5. Trajektorie stężenia potasu w surowicy na poziomie pacjenta obserwowane w badaniu ZS-004/E.



Modele z efektami mieszanymi

Szczegółowy przegląd modeli efektów mieszanych, ich opracowania i walidacji znajduje się w aneksie 14.1. Podsumowując, modele efektów mieszanych składają się z dwóch elementów:

- efekt stały: reprezentuje zmieniające się w czasie, uśrednione dla populacji średnie stężenie K^+ w surowicy;
- efekt losowy: reprezentuje średnie stężenie K^+ specyficzne dla danego pacjenta, które może być systematycznie wyższe lub niższe od średniego poziomu w populacji.

Efekty stałe są wykorzystywane do uzyskania oszacowań zmienności stężenia K^+ występującej między pomiarami; na przykład globalnej tendencji stężenia K^+ po leczeniu HF

w całej populacji badanej. Efekty losowe służą do uzyskania oszacowań zmienności stężenia K^+ występującej u poszczególnych pacjentów (niezależnie od konkretnego pomiaru) oraz do uwzględnienia nieobserwowanej heterogeniczności występującej między pacjentami (tj. sytuacji, w której poziomy stężenia K^+ są prawdopodobnie bardziej podobne między pomiarami wykonanymi u tego samego pacjenta w porównaniu z pomiarami wykonanymi u różnych pacjentów). Włączenie efektów losowych specyficznych dla pacjenta zwiększa dokładność modeli, zapewniając spełnienie kluczowych założeń statystycznych i wiarygodność wniosków uzyskanych z modeli.

Symulacja wartości stężenia potasu z modeli efektów mieszanych

Dla każdego symulowanego pacjenta w każdym modelowanym cyklu pobierana jest nowa próbka wartości stężenia K^+. Aby odzwierciedlić projekt badań ZS-004 i ZS-005, wartości stężenia K^+ są pobierane codziennie w fazie ostrej (dni 0–3). W fazie podtrzymującej (dni 4+) wartości stężenia K^+ są pobierane raz w dniach 4–14, raz w dniach 15–28, a następnie raz w każdym 28-dniowym cyklu.

W każdym cyklu wartość stężenia K^+ jest uzyskiwana jako suma trzech składników:

- średnie stężenie K^+ w danym okresie dla całej kohorty, uzyskane na podstawie modyfikowanych przez użytkownika stałych współczynników efektów związanych z globalną tendencją czasową;
- efekt losowy specyficzny dla pacjenta, uzyskany jako losowa wartość z rozkładu normalnego o średniej 0 i odchyleniu standardowym modyfikowanym przez użytkownika ;
- efekt losowy specyficzny dla pomiaru, uzyskany jako losowa wartość z rozkładu normalnego o średniej 0 i zmiennym odchyleniu standardowym.

Średnie stężenie K^+ dla całej kohorty jest wspólne dla wszystkich pacjentów w każdym okresie czasu. Losowy punkt przecięcia jest specyficzny dla danego pacjenta i aktualizowany na początku fazy ostrej (dzień 0) i fazy podtrzymującej (dzień 4), tak aby wartość dla każdego pacjenta pozostawała stała między pomiarami w każdej fazie. Efekt losowy specyficzny dla danego pomiaru jest aktualizowany dla każdego pacjenta przy każdym pobraniu próbki.

7.7.1.2 Wejściowe stężenia potasu

Dla opisanych powyżej modeli efektów mieszanych wykorzystano predefiniowane oszacowane współczynniki. W przypadku standardowej opieki i SZC wstępnie zdefiniowane wartości oszacowano na podstawie indywidualnych danych pacjentów uzyskanych z badań ZS-004 i ZS-005 (patrz aneks 14.1).

Podczas fazy pierwszej (ostrej) leczenia, pacjenci w obu grupach badania ZS-004 byli poddani temu samemu leczeniu (SZC); dlatego profile stężenia K^+ między dniem 0, a 3 są modelowane przy użyciu zbiorczych danych z obu grup i badań. W przypadku SoC zmiana stężenia K^+ w dniach 0–3 (-1,13 mEq/l) jest porównywalna z opublikowanymi zmianami stężenia K^+ odnotowanymi u pacjentów z PChN leczonych solą sodową sulfonianu polistyrenu (-1,0 mEq/l) i solą wapniową sulfonianu polistyrenu (-1,5 mEq/l) w tym samym okresie (Nasir 2014). W fazie po ostrym przebiegu choroby (od 4 dnia) profile stężenia K^+ modelowano przy użyciu ramienia placebo badania ZS-004 dla standardowej opieki oraz ramienia

terapeutycznego połączonych badań ZS-004 i ZS-005 dla SZC. W analizie wrażliwości profile stężenia K^+ w ramieniu SZC modelowano na podstawie badania ZS-005.

Wstępnie zdefiniowane profile stężenia K^+ uzyskano również z podgrup pacjentów z wejściowym stężeniem K^+ w surowicy ≥5,5 mEq/l i 6,0 mEq/l z badań ZS-004 i ZS-005 (populacja badana ITT miała wejściowe stężenie K^+ w surowicy >5,0 mEq/l).

Tab. 12. Wejściowy profil stężenia K^+ dla SoC: parametry modelu efektów mieszanych.

Źródło	Model/termin	Dzień 0-3*	Dzień 4-14	Dzień 15-28	Dzień >28
ZS-004	Stałe: Przecięcie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Stałe: Czas (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Losowo: Pacjent	[redacted]	[redacted]		
	Losowo: Obserwacja	[redacted]	[redacted]		

Wartości podano z dokładnością do 3 miejsc po przecinku; w modelu można zastosować większą dokładność. *Faza ostra oparta na połączonych danych z grupy placebo i grupy terapeutycznej badania ZS-004 (Model 1, Tab. 96).

Tab. 13. Wejściowy profil stężenia K^+ dla SZC: parametry modelu efektów mieszanych (BC)

Źródło	Model/termin	Dzień 0-3*	Dzień 4-14	Dzień 15-28	Dzień >28
ZS-004 i ZS-005 łącznie	Stałe: Przecięcie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Stałe: Czas (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Losowo: Pacjent	[redacted]	[redacted]		
	Losowo: Obserwacja	[redacted]	[redacted]		

Wartości podano z dokładnością do 3 miejsc po przecinku; w modelu można zastosować większą dokładność. *Faza ostra oparta na połączonych danych z grupy placebo i grupy terapeutycznej badania ZS-004 (Model 1, Tab. 96).

Tab. 14. Wejściowy profil stężenia K^+ dla SZC: parametry modelu efektów mieszanych (SA).

Źródło	Model/termin	Dzień 0-3*	Dzień 4-14	Dzień 15-28	Dzień >28
ZS-004 i ZS-005 łącznie	Stałe: Przecięcie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Stałe: Czas (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Losowo: Pacjent	[redacted]	[redacted]		
	Losowo: Obserwacja	[redacted]	[redacted]		

Wartości podano z dokładnością do 3 miejsc po przecinku; w modelu można zastosować większą dokładność. *Faza ostra oparta na połączonych danych z grupy placebo i grupy terapeutycznej badania ZS-004 (Model 1, Tab. 96).

Profil stężenia K^+ po zaprzestaniu stosowania

Profile K^+ można zdefiniować do stosowania po zaprzestaniu terapii SZC lub SoC. W analizie przyjęto, że w całym modelu będzie stosowany profil odpowiadający standardowej opiece.

Skuteczność CPS i SPS

W modelu standardowa opieka obejmuje aktywne leczenie CPS/SPS w celu obniżenia stężenia potasu w fazie ostrej (dni 0-3), a następnie brak aktywnego leczenia w fazie podtrzymującej (dni 4+). Aby symulować trajektorie K^+ w ramach standardowej opieki, zastosowano modele z efektami mieszanymi z oszacowaniami współczynników pochodzącymi ze zbiorczych danych ZS-004 (patrz 7.7.1.2).

W badaniu ZS-004 pacjenci z grupy kontrolnej byli leczeni preparatem SZC w fazie ostrej, a następnie placebo w fazie podtrzymującej. Postępowanie podczas fazy podtrzymującej w badaniu ZS-004 zostało przyjęte jako standardowe postępowanie obniżania stężenia potasu, niemniej podczas fazy ostrej praktyka kliniczna jest inna niż w postępowaniu zgodnie z protokołem badania ZS-004 (nie podaje się SZC). W Tab. 15 zestawiono stężenia K^+ modelowane przez trzy dni w grupie standardowej opieki (zgodnie z badaniem ZS-004) z trzydniową zmianą K^+ obserwowaną wśród pacjentów z PChN leczonych CPS/SPS w badaniu Nasir 2014.

Tab. 15. Modelowany wpływ standardowej opieki na profile K^+ podczas fazy ostrej leczenia w porównaniu z danymi obserwacyjnymi z badania Nasir 2014 dotyczącego CPS/SPS.

	Stężenie potasu w surowicy (mEq/l)			Źródło
	Wartość wejściowa	Dzień 3	Zmiana stężenia K^+	
CPS	5,8	4,8	-1,0	Nasir 2014
SPS	5,8	4,3	-1,5	
SoC	5,714	4,58	-1,13	ZS-004 (połączone dane z grup PLA i SZC)

7.7.2 Historia naturalna zmian czynników ryzyka

W trakcie symulacji modelowane są zmiany w stosunku do wartości wejściowych dla następujących czynników ryzyka:

- wiek;
- czas trwania choroby (tj. czas od rozpoznania PChN lub HF);
- stosowanie RAASi;
- klasa NYHA;
- eGFR.

Wiek i czas trwania choroby są zwiększane zgodnie z zegarem symulacyjnym (tj. upływem symulowanego czasu). Naturalny przebieg funkcji nerek jest modelowany poprzez liniowy spadek eGFR. W kohorcie wyłącznie z HF stosuje się stałe tempo spadku eGFR u wszystkich pacjentów. W kohortach wyłącznie z PChN lub PChN + HF tempo spadku eGFR jest stosowane w zależności od stosowania RAASi.

Tab. 16. Dane wejściowe modelu kontrolujące naturalny spadek eGFR w populacji PChN.

Parametr	Roczny spadek eGFR (ml/min/1,73 m^2)		Źródło
	Średnia	SE	
PChN lub PChN + HF; RAASi	2,34	0,023*	Evans 2015**
PChN lub PChN + HF; bez RAASi	3,52	0,035	Evans 2015***

*SE przyjęto jako 10% średniej; ** dla placebo w miesiącach 24–48; *** dla irbesartanu w miesiącach 24–48.

7.7.3 Historia naturalna progresji PChN

Postęp PChN do schyłkowej niewydolności nerek i późniejsze rozpoczęcie terapii nerkozastępczej jest modelowane zgodnie ze spadkiem eGFR w skali ciągłej. Postęp przez

kolejne stadia PChN jest śledzony w oparciu o definicje podane w Tab. 5, a RRT jest rozpoczynane, gdy eGFR spadnie poniżej minimalnej wartości progowej określonej przez użytkownika (≤ 15 ml/min/1,73 m^2).

Tab. 17. Parametry modelu dotyczące rozpoczęcie leczenia w ramach RRT (moduł RRT).

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Próg eGFR dla rozpoczęcia RRT (ml/min/1,73 m^2 , >0, maks.: 15)	8,600	0,860*	BRN2015

*SE przyjęto jako 10% średniej.

7.7.4 Historia naturalna progresji HF

Zmiany nasilenia objawów niewydolności serca w klasyfikacji NYHA jest zaadresowana w modelu przy miesięcznych prawdopodobieństwach przejść. Model umożliwia zastosowanie różnych prawdopodobieństw w zależności od stosowania RAASi; jednakże przy braku odpowiednich danych źródłowych zakłada się, że są one równe (Yao 2007, Tab. 18).

Tab. 18. Miesięczne prawdopodobieństwa zmian w klasyfikacji NYHA, niezależnie od zastosowania RAASi.

	NHYA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
NHYA I	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NYHA II	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NYHA III	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
NYHA IV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W publikacji Yao 2007 nie podano wystarczających danych, aby uzasadnić próbkowanie parametrów z rozkładu Dirichleta; dlatego parametry są próbkowane niezależnie, przy założeniu SE wynoszącym 10% średniej.

7.7.5 Częstość występowania zdefiniowanych zdarzeń

W Tab. 19 podsumowano podejście przyjęte do modelowania postępu choroby i zdarzeń niezwiązanych bezpośrednio z leczeniem i/lub stężeniami K^+ (tj. MACE, hospitalizacja, zmiany w stosowaniu RAASi i śmiertelność). Dane wykorzystane do modelowania postępu choroby i częstości występowania zdarzeń pochodziły głównie z opublikowanej literatury.

Wyjściowe wskaźniki/prawdopodobieństwa mogą ulec zmianie w zależności od stosowania RAASi i stężenia K^+. Jeśli była taka potrzeba szacowane prawdopodobieństwo każdego zdarzenia było przeliczane na odpowiednią długość cyklu.

<u>Ryzyko śmiertelności</u>

Jeśli prawdopodobieństwo śmiertelności opisane w tabelach trwania życia kiedykolwiek przekroczyło szacowane prawdopodobieństwo śmiertelności oparte na chorobach współistniejących, stosowaniu RAASi i stężeniu K^+, zastosowane zostało populacyjne prawdopodobieństwo zgonu (patrz rozdz. 7.7.5.3).

Tab. 19. Podsumowanie metod zastosowanych do modelowania postępu choroby i zdarzeń.

Populacja	Zdarzenia	Wskaźnik zachorowalności w stanie wejściowym	Zmodyfikowane przez stosowanie RAASi?		Zmodyfikowane przez poziomy K^+?	
PChN	Postęp choroby (eGFR)	roczny wskaźnik spadku; Evans 2015	✓	jakiekolwiek w porównaniu z brakiem; Evans 2015	×	
	Ostre HK	częstość występowania K^+ powyżej progu	×		✓	zgodnie z definicją
	Odstawienie RAASi	wg poziomu dawki RAASi; Epstein 2015	✓✓	wg definicji	✓	wg kategorii K^+; Epstein 2015
	Zmniejszanie dawki RAASi	wg poziomu dawki RAASi; Epstein 2015	✓	wg definicji	✓	wg kategorii K^+; Epstein 2015
	MACE	wg stadium CKD; Go 2004**	✓✓	jakiekolwiek w porównaniu z brakiem; Xie 2016	✓	MACE IRR; Luo 2012
	Hospitalizacja	wg stadium CKD; Go 2004	✓✓	nie zidentyfikowano odpowiednich danych	✓	każda hospitalizacja IRR; Luo 2012
	Śmiertelność*	wg stadium CKD; Go 2004	✓✓	jakiekolwiek w porównaniu z brakiem;; Xie 2016	✓	każda śmiertelność IRR; Luo 2012
HF	Postęp (NYHA)	Yao 2007	✓	nie zidentyfikowano odpowiednich danych	×	
	Ostra niewydolność serca	częstość występowania K^+ powyżej progu	×		✓	Zgodnie z definicją
	Odstawienie RAASi	w zależności od dawki Epstein 2015.	✓✓	wg definicji	✓	wg kategorii K^+; Epstein 2015
	Zmniejszanie dawki RAASi	wg dawki; Epstein 2015	✓	wg definicji	✓	wg kategorii K^+; Epstein 2015
	MACE	równanie ryzyka CPRD	×	nieistotne w CPRD	✓	czynnik ryzyka w CPRD
	Hospitalizacja	wg klasy NYHA wg kategorii stężenia K^+ w surowicy; Ford 2012	✓✓	wskaźnik zachorowalności, dowolny w porównaniu z brakiem; Ford 2012	✓	wg kategorii stężenia potasu w surowicy; CPRD
	Śmiertelność*	wg kategorii stężenia K^+ w surowicy; SPARK	✓	nie zidentyfikowano odpowiednich danych vs brak	✓	wg kategorii K^+; Krogager i in.26

PChN: przewlekła choroba nerek; HF: niewydolność serca; CPRD: Clinical Practice Research Datalink; eGFR: szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; HK: hiperkaliemia; HR: współczynnik ryzyka; IRR: współczynnik zapadalności, MACE: poważne zdarzenie sercowe; OR: iloraz szans.

Funkcjonalność RAASi: ✓✓ =zmodyfikowana przez stosowanie RAASi i poziom dawki, ✓=zmodyfikowana przez stosowanie RAASi (dowolne), × = brak funkcjonalności

Funkcjonalność K^+: ✓=funkcjonalność; × = brak funkcjonalności

Szare cieniowanie wskazuje zdarzenia/związki, które nie zostały uwzględnione w modelu ze względu na brak funkcjonalności (×) lub brak wystarczających danych.
*W całym dokumencie stosuje się wyższe prawdopodobieństwo oparte na (A) chorobach współistniejących, stosowaniu RAASi i poziomach K^+ lub (B) tabelach trwania życia.
**Zdarzenie sercowo-naczyniowe definiowane jako hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej serca, niewydolności serca, udaru niedokrwiennego i choroby tętnic obwodowych.

7.7.5.1 Ryzyka zdarzeń dla PChN

Częstość występowania zdarzeń specyficznych dla pacjentów z PChN przedstawiono w poniższych tabelach. Założono, że podstawowe częstości zdarzeń przedstawione w Tab. 20 reprezentują ryzyko związane z kategoriami referencyjnymi wykorzystywanymi w badaniach opisujących współczynniki częstości zdarzeń (IRR) i ilorazy szans (OR) (np. normokaliemia lub brak stosowania RAASi).

Tab. 20. Wyjściowa częstość występowania zdarzeń MACE, hospitalizacji i zgonów u pacjentów z PChN, według stadium PChN.

Średnia roczna częstość zdarzeń (SE*)	Stopnie PChN					Źródło
	1-2	3a	3b	4	5	
MACE**	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Go 2004
Hospitalizacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Śmiertelność (niezależnie od przyczyny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

MACE: poważne zdarzenie sercowe. *SE oszacowane na podstawie wykresu cyfrowego przedstawiającego 95% przedziały ufności. **Zdarzenia sercowo-naczyniowe zdefiniowane w Go 2004 jako hospitalizacja z powodu choroby wieńcowej serca, niewydolności serca, udaru niedokrwiennego i choroby tętnic obwodowych.

Tab. 21. Współczynnik zapadalności (IRR) dla MACE, hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z PChN, według podgrupy stężenia K^+

IRR średnia (SE*)	Podgrupa stężenia K^+, mEq/l							Źródło
	<3,5	3,5-3,9	4-4,4	4,5-4,9	5-5,4	5,5-5,9	≥6	
MACE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	badanie SPARK (dane Wnioskodawcy)
Hospitalizacja	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Śmiertelność (niezależnie od przyczyny)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

SE: błąd standardowy; *SE oszacowane na podstawie 95% przedziału ufności.

Tab. 22. Modyfikowane przez użytkownika dane wejściowe dotyczące ryzyka zdarzeń u pacjentów z PChN.

Parametr, OR	Średnia	SE	Źródło
RAASi vs brak RAASi: śmiertelność	0,870	0,069	Xie 2016
Sub RAASi vs brak RAASi: śmiertelność	0,935	0,069	Santoro 2022
RAASi vs brak RAASi: MACE**	0,820	0,054	Xie 2016
Sub RAASi vs brak RAASi: MACE**	0,910	0,054	Santoro 2022
RAASi vs brak RAASi: hospitalizacja	1	0	wartość zerowa; brak dowodów

Parametr, OR	Średnia	SE	Źródło
Sub RAASi vs brak RAASi: hospitalizacja	1	0	wartość zerowa; brak dowodów

MACE: poważne zdarzenie sercowe; OR: iloraz szans; Sub RAASi – nieoptymalne stosowanie leków SE: błąd standardowy; *SE oszacowane na podstawie 95% przedziału ufności. **Połączenie śmiertelnego lub nieśmiertelnego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu i niewydolności serca; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub porównywalne definicje stosowane przez poszczególnych autorów w badaniach uwzględnionych w metaanalizie sieciowej przeprowadzonej przez Xie 2016

7.7.5.2 Ryzyka zdarzeń dla HF

Równanie ryzyka CPRD dla MACE

Prawdopodobieństwo wystąpienia MACE u pacjentów z HF modeluje się za pomocą równania ryzyka opracowanego w ramach retrospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego z wykorzystaniem rutynowych danych CPRD i danych dotyczących hospitalizacji z Wielkiej Brytanii. Do opracowania równania ryzyka wykorzystano dane 21 334 kwalifikujących się pacjentów z HF, które oprócz innych istotnych czynników ryzyka uwzględniają stężenie K^+ jako predyktor ryzyka.

W Tab. 23 podsumowano oszacowania współczynników równania CPRD zastosowanego w modelu do przewidywania ryzyka MACE u pacjentów z HF. W aneksie 14.4 przedstawiono dokładne oszacowania współczynników uzyskane w ramach badania bazy danych CPRD, a także macierze wariancji i kowariancji wykorzystane do pobrania próbek wartości współczynników w PSA oraz ilustrowane obliczenia prawdopodobieństwa zdarzeń przy użyciu przedstawionego równania. Należy zauważyć, że współzmienna „Czas od indeksu (dni)" może być interpretowana jako czas od rozpoznania HF (tj. czas trwania choroby).

Skorygowane IRR dla MACE oszacowano dla sześciu kategorii stężenia K^+, gdzie każdy z sześciu współczynników był względny w stosunku do referencyjnej kategorii stężenia K^+ (4,5 do <5,0 mEq/l). W przypadku braku wystarczających dowodów potwierdzających odchylenie ryzyka od kategorii referencyjnej (tj. skorygowane IRR nie różniące się statystycznie istotnie od jedności na poziomie 5%), współczynnik zastosowany w modelu przyjęto jako zero. Wyjątkiem jest współczynnik związany z najniższą kategorią stężenia K^+ (<3,5 mEq/l) w równaniu MACE. Mimo, że skorygowany IRR wynoszący 1,14 miał 95% przedział ufności (0,94 do 1,38), który zawierał jedność, przyjęto go w celu zachowania klinicznej wiarygodności względem wyższej kategorii stężeń K^+ (3,5 do <4,0 mEq/l), z powiązanym istotnym statystycznie skorygowanym IRR wynoszącym 1,15.

Tab. 23. Współzmienne i oszacowania współczynników w równaniu CPRD dla MACE w kohorcie pacjentów HF.

Zmienna objaśniająca*	Szacunkowa wartość	SE	Statystyka t	Wartość p*
Stała	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Stężenie K^+ w surowicy: <3,5 mEq/l	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K^+ w surowicy: ≥3,5, <4 mEq/l	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K^+ w surowicy: ≥4, <4,5 mEq/l	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K^+ w surowicy: ≥5, <5,5 mEq/l	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K^+ w surowicy: ≥5,5, <6 mEq/l	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zmienna objaśniająca*	Szacunkowa wartość	SE	Statystyka t	Wartość p*
K^+ w surowicy: ≥6 mEq/l	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wiek (lata)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kobieta	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czas od indeksu (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Historia MACE w punkcie początkowym: Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Historia nowotworów w momencie rozpoczęcia badania: Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Historia PVD w momencie rozpoczęcia badania: Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Logarytm naturalny wyjściowej liczby białych krwinek ($x10^9$ /l)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przepisane leki moczopędne ± 3 miesiące od wartości wejściowej: Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przepisane beta-blokery ± 3 miesiące od punktu odniesienia: Tak	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

BMI: wskaźnik masy ciała; MACE: poważne zdarzenia sercowe; PVD: choroba naczyń obwodowych; RAASi: inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE: błąd standardowy.

*Szare cieniowanie wskazuje kategorie stężenia K^+ w surowicy, dla których skorygowany współczynnik częstości występowania (IRR) nie różnił się statystycznie istotnie od jedności na poziomie 5%. Współczynniki związane ze stężeniem K^+ w surowicy [5 do <6 mEq/l] nie zostały uwzględnione w modelu ze względu na niewystarczające dowody potwierdzające odchylenie ryzyka od kategorii referencyjnej [4,5 do <5,0 mEq/l].

Częstości hospitalizacji

Częstość hospitalizacji niezależnie od przyczyn u pacjentów z HF jest modelowana na podstawie danych z badania Ford 2012 (Tab. 24).

Tab. 24. Zestawienie danych wejściowych dotyczących ryzyka hospitalizacji pacjentów z HF.

Czynnik ryzyka	Średnia	SE	Źródło
Miesięczne prawdopodobieństwo hospitalizacji			
NYHA I	0,015	0,000	Ford 2012
NYHA II	0,024	0,000	
NYHA III	0,024	0,000	
NYHA IV	0,154	0,000	

Śmiertelność

Śmiertelność w populacji pacjentów z HF jest modelowana w oparciu o dane z badania SPARK (dane wewnętrzne Wnioskodawcy).

Tab. 25. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny u pacjentów z HF w zależności od stężenia K^+

Współczynnik ryzyka średnia (SE*)	Podgrupa K^+, mEq/l							Źródło
	<3,5	3,5-3,8	3,9-4,2	4,3-4,5	4,6-5,0	5,1-5,5	>5,5	
Śmiertelność	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	SPARK (dane Wnioskodawcy)

7.7.5.3 Tablice trwania życia

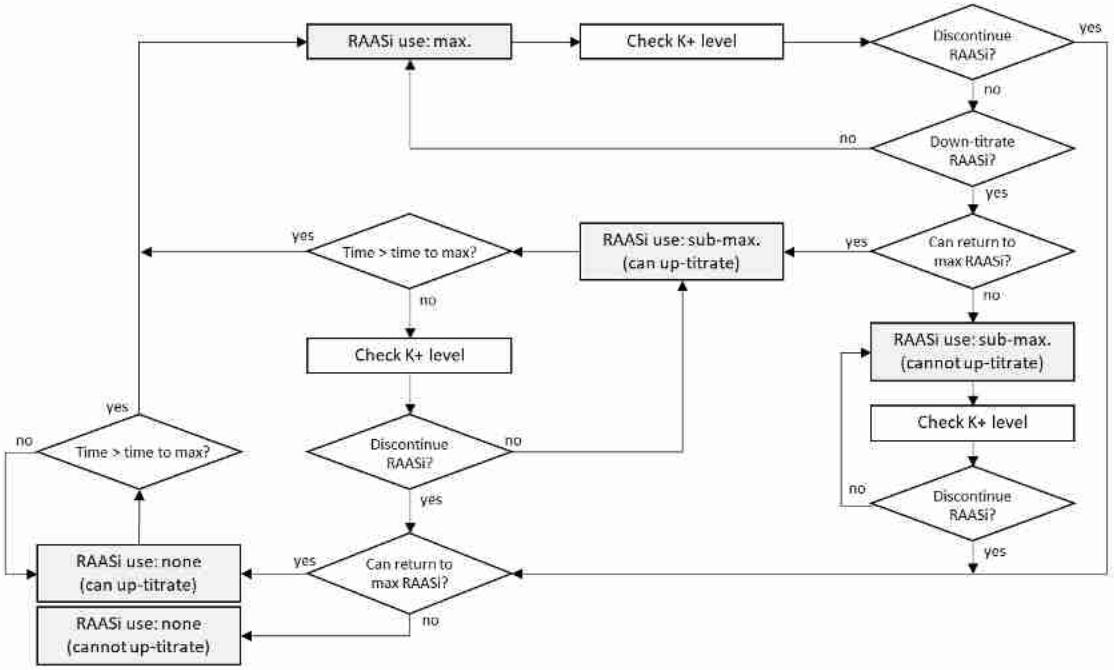
W modelu uwzględniono polskie, najnowsze tablice trwania życia (na rok 2024) na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS 2025). Tablice trwania życia przedstawiają prawdopodobieństwo zgonu niezależnie od przyczyny w zależności od płci i wieku w populacji całkowitej (patrz rozdz. 14.1).

7.7.5.4 Modyfikacje dawkowania RAASi

Na Ryc. 6 przedstawiono algorytm modelowania zmian w stosowaniu RAASi u wszystkich pacjentów (z PChN i/lub HF). Rozpoczęcie stosowania RAASi nie jest modelowane u pacjentów, którzy nie przyjmowali RAASi w momencie rozpoczęcia badania. Natomiast u pacjentów przyjmujących RAASi w momencie rozpoczęcia badania założono, że otrzymują maksymalną odpowiednią dawkę RAASi. W kolejnych cyklach może dojść do zmniejszenia dawki do dawki poniżej maksymalnej lub zaprzestania leczenia RAASi (z dowolnej dawki). Odsetek pacjentów, u których zmniejszono dawkę lub zaprzestano leczenia, jest definiowany jako funkcja stężenia K^+.

Aby odzwierciedlić nietrwały charakter tych zmian w leczeniu RAASi w praktyce klinicznej, można modelować powrót do maksymalnego stosowania RAASi (zwiększenie dawki) u części pacjentów po upływie określonego czasu.

Ryc. 6. Algorytm modelowania zmian w stosowaniu RAASi (maksymalnie jedna zmiana na cykl).



Poniżej przedstawiono odsetki pacjentów, którzy przerywają stosowanie RAASi lub zmniejszają dawkę, według kategorii stężenia K^+. Dane przyjęto na podstawie badania ZORA (Rastogi 2024). Tab. 28 przedstawia odsetek pacjentów, którzy przerywają stosowanie RAASi lub zmniejszają dawkę, a ewentualnie mogą powrócić do maksymalnej dawki, oraz czas opóźnienia powrotu. Pacjenci otrzymujący standardową opiekę mogą przerwać leczenie RAASi lub zmniejszyć dawkę RAASi w ciągu pierwszych 28 dni modelu. Zmniejszenie dawki i przerwanie stosowania RAASi ocenia się tylko w pierwszym dniu leczenia.

Tab. 26. Odstawienie lub zmniejszenie dawki RAASi, według kategorii stężenia K^+ - dane dla SZC (badanie ZORA).

Stężenie K^+ (mEq/L)	Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie		Odsetek pacjentów zmniejszających dawkę		Źródło
	Średnia	SE	Średnia	SE	
Od maksymalnej dawki RAASi					
K^+ < 5,0	0	0	0	0	założenie
K^+ 5,0-5,5	0,110	0,011	0,102	0,010	ZORA
K^+5,5-5,9	0,094	0,009	0,112	0,011	ZORA
K^+≥6	0,267	0,027	0,087	0,009	ZORA
Od submaksymalnej dawki RAASi					
K^+ < 5,1	0	0	NA	NA	założenie
K^+ 5,1-5,4	0,110	0,011	NA	NA	ZORA
K^+≥5,5	0,094	0,009	NA	NA	ZORA
K^+≥6	0,267	0,027	NA	NA	ZORA

K^+: potas; NA: nie dotyczy, RAASi: inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; oszacowane na podstawie zgłoszonej liczby przypadków.

Tab. 27. Odstawienie lub zmniejszenie dawki RAASi, według kategorii stężenia K^+ - dane dla SoC (badanie ZORA).

Stężenie K^+ (mEq/L)	Odsetek pacjentów, którzy przerwali leczenie		Odsetek pacjentów zmniejszających dawkę		Źródło
	Średnia	SE	Średnia	SE	
Od maksymalnej dawki RAASi					
K^+ < 5,0	0	0	0	0	założenie
K^+ 5,0-5,5	0,330	0,033	0,138	0,014	ZORA
K^+5,5-5,9	0,387	0,039	0,127	0,013	ZORA
K^+≥6	0,496	0,050	0,136	0,014	ZORA
Od submaksymalnej dawki RAASi					
K^+ < 5,1	0	0	NA	NA	założenie
K^+ 5,1-5,4	0,330	0,033	NA	NA	ZORA
K^+≥5,5	0,387	0,039	NA	NA	ZORA
K^+≥6	0,496	0,050	NA	NA	ZORA

K^+: potas; NA: nie dotyczy, RAASi: inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; oszacowane na podstawie zgłoszonej liczby przypadków.

Tab. 28. Powrót do maksymalnej dawki RAASi (dowolne stężenie K^+).

Stężenie K^+	Odsetek pacjentów powracających do maksymalnej dawki		W przypadku powrotu, czas do osiągnięcia maksymalnej dawki (tygodnie)		Źródło
	Średnia	SE	Średnia	SE	
Przerwanie	0,497	0,050§	12,00†	1,200§	Luo 2016
Obniżenie dawki	0,497	0,050§	12,00†	1,200§	NICE 2019

*Ograniczenia dotyczące danych wyłącznie dla populacji z PChN; †Ograniczenie zastosowania: powrót do RAASi ograniczony do następnego odpowiedniego cyklu; § Wartości SE przyjęte jako 10% średniej.

7.7.5.5 Epizody ostrej hiperkaliemii

Oprócz początkowego zdarzenia jakim jest stan hiperkaliemia (na początku symulacji), można modelować jeden epizod nawracającej ostrej hiperkaliemii na pacjenta w każdym kolejnym 28-dniowym cyklu.

Po pierwszym 28-dniowym cyklu epizod nawracającej ostrej hiperkaliemii jest możliwy do wystąpienia, gdy modelowane stężenie K^+ przekracza zdefiniowany próg. W modelu można określić 3 progi K^+: wysoki, średni i niski w celu zdefiniowania ciężkości zdarzenia i modelowania różnych strategii postępowania. Progi K^+ są stosowane łącznie z wartością progową; zatem jeśli K^+ jest równe określonej wartości progowej, uznaje się, że wystąpiło ostre zdarzenie.

W przypadku wystąpienia epizodu ostrej hiperkaliemii:

- w modelu jest uwzględniony pojedynczy koszt i dekrement użyteczności przy osiągnięciu określonego progu hiperkaliemii;
- w przypadku osiągnięcia najwyższego progu hiperkaliemii część pacjentów z PChN może rozpocząć przewlekłą dializę, w zależności od stadium PChN (0% w wariancie podstawowym);

- uwzględniany jest koszt leczenia fazy ostrej hiperkaliemii.

Parametry koszty przypadku ostrych zdarzeń i zmian w RAASi zestawiono w Tab. 29.

Tab. 29. Parametry związane z nawracającym epizodem ostrej hiperkaliemii.

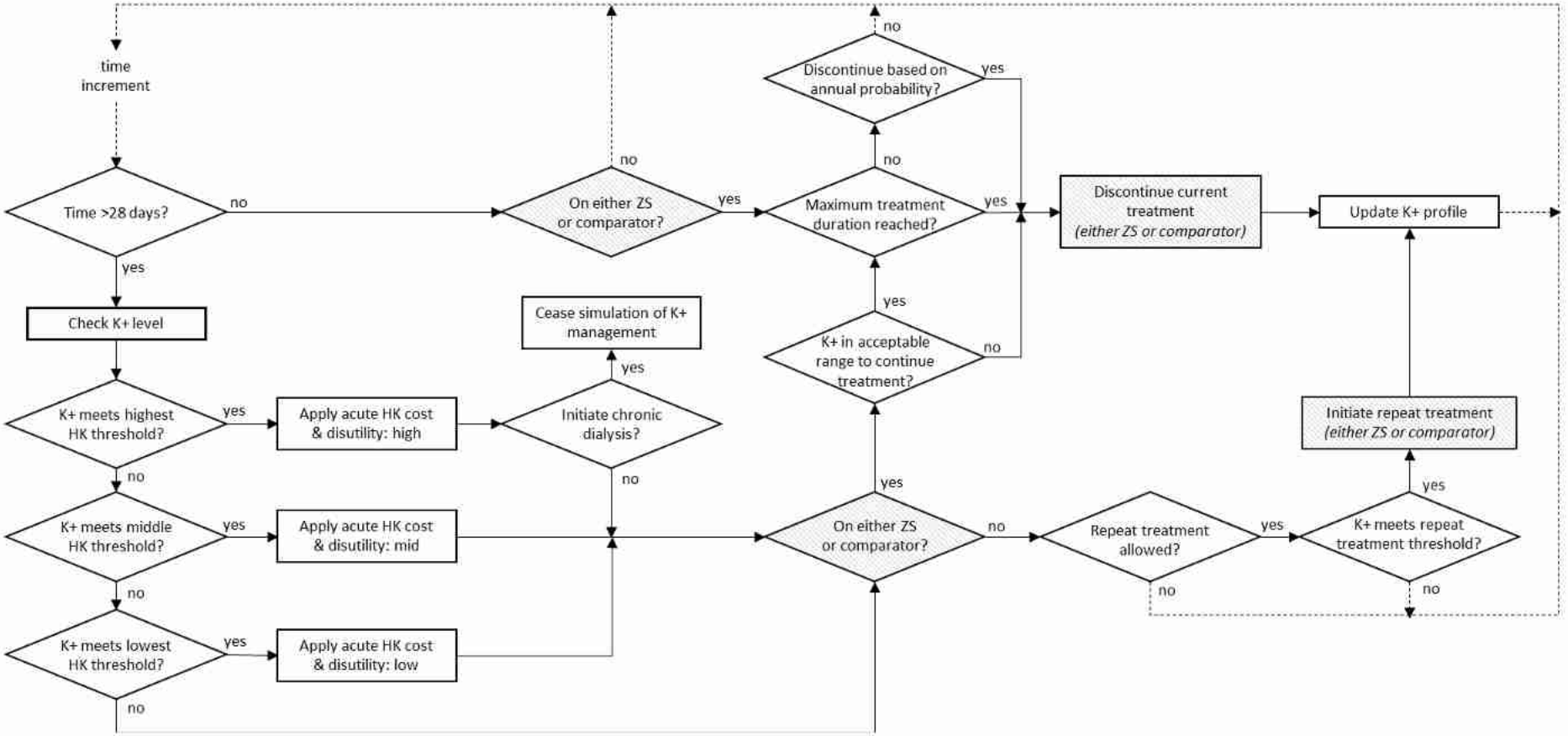
Nasilenie ostrego zdarzenia HK	Próg K^+ (mEq/L)	Koszt zdarzenia - SZC	Koszt zdarzenia - SoC	Utrata użyteczności	Odsetek osób rozpoczynających przewlekłą dializę‡
Niskie	5,5	80,61**	80,61**	0	brak
Średnie	6	5 795,72**	5 795,72**	0	brak
Wysokie	6,5	5 795,72**	5 795,72**	0	0
Źródło	założenie	-	-	założenie†	założenie†

SE: błąd standardowy; **patrz rozdz. 7.9.5; † Nie zidentyfikowano żadnych dowodów. ‡ Dane wejściowe do modelu można zdefiniować jako CKD stadium 3a, 3b, 4 i 5 (przed dializą); przyjmuje się, że są one jednakowe dla wszystkich stadiów CKD.

Po wystąpieniu ostrej hiperkaliemii kolejna wartość stężenia K^+ jest modelowana zgodnie z:

- Wartości podano z dokładnością do 3 miejsc po przecinku; w modelu można zastosować większą dokładność. *Faza ostra oparta na połączonych danych z grupy placebo i grupy terapeutycznej badania ZS-004 (Model 1, Tab. 96).
- Tab. 13 (SZC), jeśli pacjent jest na SZC w momencie wystąpienia ostrego epizodu i pozostaje na terapii lub przerwał SZC przed wystąpieniem ostrego epizodu i powtarza terapię SZC z powodu wysokiego stężenia K^+;
- Tab. 12 (SoC), jeśli pacjent jest leczony SoC w momencie wystąpienia ostrej hiperkaliemii i kontynuuje terapię;
- Profilem K^+ określonym zgodnie ze standardową opieką po zaprzestaniu stosowania leku dla wszystkich pozostałych pacjentów.

Ryc. 7. Algorytm modelowania i realizacji progów dla stężenia K^+ dla nawracających przypadków ostrej hiperkaliemii i zmiany w leczeniu.



HK: hiperkaliemia. Elementy w paski przedstawiają etapy, w których leczenie odnosi się albo do SZC (w grupie leczonej), albo do komparatora (w grupie kontrolnej). Strzałki kropkowane przedstawiają etapy, które nie zostały w pełni opisane na tym rysunku, tj. etapy, w których zastosowano dodatkową logikę w celu modelowania innych zdarzeń przed upływem czasu do następnego cyklu.

7.7.6 Czas trwania leczenia

Modelowani pacjenci otrzymują leczenie (SZC) od początku symulacji do momentu wystąpienia jednej z poniższych sytuacji:

- pacjent osiąga ESRD i rozpoczyna RRT (rozdz. 7.7.2);
- czas trwania leczenia osiągnął limit zdefiniowany przez użytkownika (rozdz. 7.7.6.1);
- modelowane stężenie K^+ wykracza poza zakres wartości dopuszczalny dla kontynuacji leczenia po pierwszych 28 dniach (rozdz. 7.7.6.2);
- przerwanie leczenia z innych powodów, określonych przez roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia, w tym przestrzeganie zaleceń i tolerancja leczenia (rozdz. 7.7.6.3).

Po zaprzestaniu stosowania SZC z powodów wymienionych powyżej strategia postępowania z K^+ nazywana jest „postępowaniem po zaprzestaniu stosowania leku". W ramach tego postępowania można nie podejmować żadnych działań, wdrożyć standardową opiekę lub inne działania. Pacjenci są objęci tą strategią do momentu wystąpienia RRT lub zgonu. Po zaprzestaniu stosowania leku z tych powodów K^+ jest modelowany zgodnie z profilem postępowania po zaprzestaniu stosowania leku.

Na Ryc. 7 przedstawiono algorytm procesu symulacji przerwania leczenia i powtórzenia leczenia (alternatywne podejście) i modelowaną częstość występowania ostrego epizodu hiperkaliemii.

7.7.6.1 Maksymalny czas trwania leczenia

Do czasu trwania ciągłego leczenia lekiem SZC można zastosować górny limit zdefiniowany przez użytkownika, aby umożliwić symulację potencjalnych reguł decyzyjnych dotyczących zalecanego czasu trwania leczenia. Modelowani pacjenci mogą otrzymywać leczenie od początku do zdefiniowanego maksymalnego czasu trwania leczenia, po czym przerywają je i otrzymują leczenie po przerwaniu terapii. Przed osiągnięciem maksymalnego czasu trwania leczenia pacjenci mogą przerwać leczenie z innych powodów (zgodnie z opisem powyżej).

Maksymalny czas trwania leczenia po wystąpieniu pierwszego zdarzenia hiperkaliemii w niniejszej analizie zdefiniowano jako bez ograniczeń, tj. pacjent może być leczony dożywotnio jeśli nie zostanie wykluczony z leczenia z innych powodów.

7.7.6.2 Dopuszczalne stężenia K^+

Aby symulować przerwanie leczenia w odpowiedzi na bardzo wysokie (np. ≥6,5 mEq/l) lub bardzo niskie (np. <3,5 mEq/l) stężenie K^+, zdefiniowano dopuszczalny zakres stężenia K^+ dla kontynuacji leczenia preparatem SZC. Po pierwszym 28-dniowym okresie symulowani pacjenci przerywają leczenie, jeśli modelowane wartości K^+ osiągają lub przekraczają granice określonego dopuszczalnego zakresu K^+. Zakładając, że przerywanie leczenia z innych powodów pokrywa również skrajny zakres stężenia potasu, w analizie za dopuszczalny zakres K^+ przyjęto skrajne dolne i górne granice: 0–20 mEq/l.

7.7.6.3 Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia

Modelowani pacjenci mogą podlegać rocznemu prawdopodobieństwu przerwania leczenia. Poniżej zestawiono dane z badań ZS-004 i ZS-005 opisujące przerwanie stosowania SZC.

Tab. 30. Odsetek kohorty przerywającej stosowanie leku SZC w poszczególnych fazach leczenia.

Przerwanie	Faza leczenia			Źródło
	ostra	przewlekła	przedłużona	
ZS-004				
Ogólnie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-004, ZS-004E
Z powodu AE	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-004, ZS-004E
ZS-005				
Ogólnie	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-005
Z wyłączeniami*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-005
Z powodu ZN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-005

ZN – zdarzenia niepożądane; N/A: nie dotyczy.*Wyłączenia: utrata kontaktu, zgon, naruszenie protokołu i progresja CKD.

Oszacowane roczne prawdopodobieństwa przerwania leczenia preparatem SZC i SoC podsumowano w Tab. 31. Ponieważ SoC obejmuje połączenie zmian stylu życia oraz sporadycznego stosowania SPS i CPS[§], prawdopodobieństwo przerwania standardowej opieki przyjęto jako 0. W przypadku SZC roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia oszacowano na podstawie danych z przedłużonej fazy badania ZS-005.

Tab. 31. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia.

Ramię	Średnia	SE	Źródło
SZC	[redacted]	[redacted]	ZS-005 (na podstawie tabel 10-2, 12-2)
SoC	0	0	założenie

7.7.7 Zdarzenia niepożądane

Raportowana częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem SZC (ZS-004/5), SPS/CPS została przedstawiona w aneksie 14.5. Dane wejściowe uwzględnione w modelu przedstawiono w Tab. 32:

- założono, że odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych w ramach standardowej opieki jest równy odsetkowi zdarzeń niepożądanych zgłoszonych dla CPS przez Nasir 2014 , tj. że 100% pacjentów z grupy standardowej opieki otrzymuje CPS w ostrej fazie hiperkaliemii;
- założono, że odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych podczas stosowania SZC uzyskano według fazy leczenia (aneks 14.5) i wykorzystano do obliczenia średnich ważonych zgodnie z liczbą pacjentów i czasem ekspozycji w każdej fazie; SE oszacowano na podstawie całkowitej wielkości kohorty;

[§] ograniczone ze względu na brak finansowania w Polsce.

- uwzględniono działania niepożądane jeśli częstość ich występowania wynosiła ≥5% dla terapii SZC lub SoC.

Należy również zaznaczyć, ze koszty zdarzeń niepożądanych są naliczane w krótkim okresie czasu (3 dni) w porównania do sodu cyrkonu cyklokrzemianu, dla którego koszty zdarzeń niepożądanych naliczane są w całym okresie leczenia.

Mając na uwadze wyniki badania REALIZE-K (Kosiborod 2024) przyjęto raportowane prawdopodobieństwo wystąpienia zaostrzenia niewydolności serca.

Tab. 32. Odsetek kohorty doświadczającej zdarzeń podczas leczenia.

	SZC			SoC		
Czas stosowania	**przez cały okres leczenia**			**tylko podczas fazy ostrej (3 dni)**		
AE	**Średnia**	**SE**	**Źródło**	**Średnia**	**SE**	**Źródło**
Obrzęk (ogólny i obwodowy)	0,116	0,012	ZS-005 CSR	0,06	0,034	CPS; Nasir 2014
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	0,109	0,011		0,000	0,000	
Zaparcia	0,064	0,009		0,120	0,046	
Biegunka	0,044	0,007		0,020	0,020	
Nudności	0,075	0,010		0,180	0,054	
Hipomagnezemia	0,012	0,004		0,000	0,000	
Anoreksja	0,000	0,000		0,140	0,049	
Hipokaliemia	0,015	0,004		0,000	0,000	
Niedokrwistość	0,059	0,009		0,000	0,000	
Infekcja dróg moczowych	0,079	0,010		0,000	0,000	
Zaostrzenie niewydolności serca	0,260	0,026	Kosiborod 2024	0,000	0,000	-

ZN: zdarzenie niepożądane; SE: błąd standardowy.*do uzyskania wartości średniej wykorzystano proporcje raportowane w każdej fazie leczenia badania ZS-005 a następnie ważono liczbą pacjentów i czasem ekspozycji. Częstości uznano za zerowe, jeśli nie zostały podane w publikacjach źródłowych.

7.8 Jakość życia - wartości użyteczności stanu zdrowia

Wartości użyteczności związane ze zdrowiem są wykorzystywane do scharakteryzowania jakości życia modelowanych pacjentów i oszacowania lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W całym modelu dane opisujące spadki użyteczności (dekrementy) są wprowadzane jako wartości ujemne. W przypadku zastosowania wielu wag użyteczności, są one stosowane multiplikatywnie.

7.8.1 Początkowa użyteczność

Użyteczność bazową określono według wieku i płci na podstawie danych dla Polski z publikacji Golicki 2015. Początkowa użyteczność jest mnożona przez wagi dla odpowiedniego stanu zdrowia i zdarzenia.

Tab. 33. Wartości początkowe użyteczności określone według wieku i płci - wartości dla Polski na podstawie Golicki 2015.

Wiek	Użyteczność bazowa					
	Mężczyzna		Kobieta		Łącznie	
	Średnia	SE	Średnia	SE	Średnia	SE
Poniżej 25	0,975	0,004	0,960	0,006	0,968	0,003
25-34	0,966	0,004	0,958	0,004	0,962	0,003
35-44	0,946	0,005	0,942	0,004	0,943	0,003
45-54	0,916	0,007	0,891	0,010	0,903	0,006
55-64	0,852	0,010	0,870	0,007	0,861	0,006
65-74	0,831	0,014	0,802	0,012	0,815	0,009
≥75	0,767	0,019	0,712	0,019	0,730	0,014

7.8.2 Użyteczność stanu zdrowia i zdarzeń

Wartości użyteczności stanu zdrowia i utrata użyteczności są stosowane multiplikatywnie do użyteczności bazowej i skalowane do aktualnej długości cyklu. Przyjęto następujące założenia:

- jeśli pacjent ma PChN i HF, stosuje się zarówno wagi użyteczności PChN, jak i NYHA (przed RRT);
- wartości utraty użyteczności związane z ostrym epizodem hiperkalcemii i hospitalizacją są stosowane tylko w cyklu wystąpienia zdarzenia (dotyczy wszystkich cykli w całym modelowanym horyzoncie czasowym);
- po wystąpieniu zdarzeń MACE można zastosować dekrement określony dla pierwszego roku po zdarzeniu i kolejnych lat (2+);
- po rozpoczęciu RRT do użyteczności bazowej stosuje się wagi użyteczności stanu zdrowia związane z dializą i przeszczepem, bez korekty o wcześniejsze współwystępowanie HF i/lub MACE.

Poniższa tabela zawiera podsumowanie wag użyteczności stanu zdrowia stosowanych zgodnie z etapem PChN, dializą, przeszczepem i klasyfikacją NYHA oraz dekrement użyteczności związany z ostrym epizodem hiperkaliemii, zdarzeniami MACE lub hospitalizacją oraz powikłaniami dializy.

Tab. 34. Użyteczność stanu zdrowia i użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń zdefiniowanych w modelu.

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 1-2	0,900	0,036	Gorodetskaya 2005
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 3a	0,800	0,034	NICE 2019

Parametr	Średnia	SE	Źródło
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 3b	0,800	0,034	
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 4	0,740	0,029	
Użyteczność stanu zdrowia: PChN 5 (przed RRT)	0,710	0,057	
Użyteczność stanu zdrowia: dializa	0,452	0,045§	Lee 2005
Użyteczność stanu zdrowia: przeszczep	0,710	0,019	
Użyteczność stanu zdrowia: NYHAI	0,855	0,005	Göhler 2009
Użyteczność stanu zdrowia: NYHAII	0,771	0,005	
Użyteczność stanu zdrowia: NHYAIII	0,673	0,006	
Użyteczność stanu zdrowia: NYHAIV	0,532	0,027	
Użyteczność: ostry incydent hiperkaliemii (niski, średni, wysoki próg)	0,000	0,000	rozdz. 7.7.5.5
Dekrement: MACE, rok 1	-0,05	0	Kent 2013
Dekrement: MACE, rok 2+	0	0	
Dekrement: hospitalizacja (populacja z PChN)	-0,024	0,007	Göhler 2009
Dekrement: hospitalizacja (populacja z HF)	-0,024	0,007	
Dekrement: hospitalizacja (populacja PChN + HF)	-0,024	0,007	
Dekrement: powikłania dializy	-0,060	0,006§	NICE CG125, Sennfalt 2002

RRT: leczenie nerkozastępcze, MACE: poważne zdarzenie sercowe; NYHA: *New York Heart Association*; SE: błąd standardowy; Założono, że spadki użyteczności w związku z wystąpieniem zdarzeń będą takie same w obu ramionach.*Informacje wykorzystane do obliczenia użyteczności stanu zdrowia dializowanych pacjentów znajdują się w aneksie 14.6.§ Wartości SE przyjęto na poziomie 10% średniej.

7.8.3 Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

Odsetki pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie zdarzenia niepożądanego, są wykorzystywane w połączeniu z utratami użyteczności (dekrementem) zdefiniowanymi dla każdego zdarzenia niepożądanego. Obliczenia te są wykonywane w ramach symulacji, a spadki użyteczności są stosowane multiplikatywnie.

Średni dekrementem jest stosowany przez cały czas trwania leczenia SZC lub ograniczony wyłącznie do korekty poziomu K^+ (standardowa opieka). W przypadku stosowania przez cały czas trwania leczenia, średni dekrement związany z AE jest stosowany do każdego cyklu, w którym pacjent pozostaje w trakcie leczenia. Alternatywnie, jeśli ogranicza się go do korekty stężenia potasu, średni dekrement związany z AE jest stosowany w celu odzwierciedlenia 3-dniowego okresu aktywnego leczenia i stosowania w przypadku wystąpienia ostrego epizodu hiperkaliemii.

W Tab. 35 i Tab. 36 podsumowano przyjęte w analizie podstawowej dekrementy użyteczności i wartości wejściowe do modelu. W przypadku gdy dekrementy związane z AE są stosowane w sposób ciągły (w trakcie leczenia SZC), przedstawione dane wejściowe zostają przeskalowane, aby odzwierciedlić założenie, że wpływ każdego AE będzie trwał 28 dni w ciągu każdego roku leczenia.

Tab. 35. Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.

Zdarzenie niepożądane	Dekrement użyteczności		
	Średnia	SE	Źródło
Obrzęk (ogólny i obwodowy)	-0,0375	0,0042	Sullivan 2011
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	-0,0375	0,0042	
Zaparcia	-0,0727	0,0091	
Biegunka	-0,010	0,006	Kristiansen 1999
Nudności	-0,04802	0,01618	Nafees 2008
Hipomagnezemia	-0,0095	0,0216	Sullivan 2011
Anoreksja	-0,0368	0,0149	
Hipokaliemia	0	0	założenie
Niedokrwistość	-0,02	0,0091	Sullivan 2011
Infekcja dróg moczowych	-0,0054	0,0072	
Zaostrzenie niewydolności serca	-0,0762	-0,008	założenie modelu globalnego

SE: błąd standardowy.

Tab. 36. Dekrementy użyteczność związane ze zdarzeniami niepożądanymi: dane wejściowe do modelu.

	SZC		SoC	
Czas stosowania	stosowane przez cały czas trwania każdego cyklu		stosowana przez 3 dni przy każdym zdarzeniu	
Działania niepożądane	**Średnia**	**SE**	**Średnia**	**SE**
Obrzęk (ogólny i obwodowy)	-0,0029	0,0003	-0,0375	0,0042
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	-0,0029	0,0003	-0,0375	0,0042
Zaparcia	-0,0056	0,0007	-0,0727	0,0091
Biegunka	-0,0008	0,0005	-0,010	0,006
Nudności	-0,0037	0,0012	-0,04802	0,01618
Hipomagnezemia	-0,0028	0,0017	-0,0095	0,0216
Anoreksja	-0,0029	0,0011	-0,0368	0,0149
Hipokaliemia	0,00	0,00	0,00	0,00
Niedokrwistość	-0,0015	0,0007	-0,02	0,0091
Infekcja dróg moczowych	-0,0004	0,0006	-0,0054	0,0072
Zaostrzenia niewydolności serca	-0,0762	-0,008	0,00	0,00

7.8.4 Użyteczności związane z leczeniem

W analizie przyjęto stały dekrement użyteczności związany z leczeniem lub brakiem leczenia, który jest niezależny od poziomu stężenia potasu oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dla każdego modelowanego ramienia dane wejściowe modelu są definiowane jako wagi użyteczność dla:

- SZC lub SoC;
- postępowanie po przerwaniu leczenia.

W przypadku dekrementu użyteczności związanego z leczeniem SZC lub SoC, założono, że wartości są odzwierciedlone wpływem zdarzeń niepożądanych i nie jest zasadne przyjmowanie dodatkowych strat użyteczności. W przypadku postępowania po zaprzestaniu leczenia założono, że jest pewien dekrement użyteczności, który odzwierciedla 3-dniowy okres aktywnego leczenia w przypadku wystąpienia nawracających ostrych epizodów hiperkaliemii.

Założono, że dekrement będzie odpowiadał średniemu dekrementowi użyteczności odpowiadającemu zdarzeniom niepożądanym w grupie SoC (patrz aneks 14.6).

Tab. 37. Dekrementy użyteczność związane z leczeniem.

Leczenie	Dekrement		Komentarz
	Średnia	SE	
W trakcie leczenia SZC lub SoC	0	0	Założono, że dekrement użyteczności związany ze stosowaniem leczenia jest uwzględniony w ramach zdarzeń niepożądanych dla każdego ramienia
Po przerwaniu leczenia	[redacted]	0	Założono, że dekrement użyteczności po zaprzestaniu leczenia jest na poziomie średniej utraty użyteczności związanej z wystąpieniem zdarzenia niepożądanego w trakcie stosowania SoC (patrz aneks 14.6)

7.9 Zużycie zasobów i parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika i chorego, tj. koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu, koszty związane ze stosowaniem RAASi, koszty związane ze stanami zdrowia i zdarzeniami, koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do modelu (ponad 72 lata).

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty sodu cyrkonu cyklokrzemianu – Obwieszczenie MZ, dane Wnioskodawcy, badania ZS-004 i ZS-005;
- koszty RAASi – Obwieszczenie MZ, Raport refundacyjny;
- koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stadium – AE Forxiga CKD 2023, Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 60/2025/DSOZ (AOS) oraz Nr 57/2025/DSOZ (leczenie szpitalne);
- koszty stanów zdrowia z niewydolnością serca – wyniki badania POLKARD (Czech 2023); współczynniki inflacji (GUS 2025a);
- koszty stanów zdrowia związanych z dializoterapią i przeszczepem nerki, koszty zdarzeń, takich jak hospitalizacja z powodu niewydolności serca i MACE oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych –Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 57/2025/DSOZ i Nr 32/2025/DSOZ (leczenie szpitalne), Nr 68/2025/DSOZ (świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie), Nr 46/2025/DSOZ i Nr 60/2025/DSOZ (AOS), Obwieszczenie MZ, Uchwały Rady NFZ oraz AE Levemir 2014, AE Forxiga CKD 2023 i AE Veltassa 2023.

Wycenę punktu przyjęto na podstawie Informatora o umowach Narodowego Funduszu Zdrowia lub Obwieszczenie Prezesa AOTMiT (w zależności od kategorii kosztów).

Szczegółowe oszacowanie kosztów przedstawiono w osobnym dokumencie Excel *Lokelma_dane kosztowe*.

7.9.1 Koszty SZC i SoC

Koszt leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem i leczenia kontrolnego w modelu został podzielony w zależności od fazy leczenia:

- faza ostra redukcji stężenia potasu koszt jednorazowy, stosowany w momencie wystąpienia ostrego zdarzenia hiperkaliemii (pierwszego i nawracającego);
- leczenie długoterminowe (przewlekłe): koszt 4-tygodniowy, stosowany przez cały okres leczenia SZC lub leczenia porównawczego, leczenie stosowane po fazie ostrej (po 3 dniu), do momentu powtórnego leczenia epizodu ostrej hiperkaliemii, RRT lub śmierci.

W poniższej tabeli podsumowano dane kosztowe, które zostały szczegółowo opisane w aneksie 14.7.1. Przedstawiony koszt SZC opiera się na schemacie dawkowania i wynikach badania ZS-005 (opcja A). Alternatywne dane wejściowe do modelu długoterminowych kosztów SZC (dzień 4+) przyjęto na podstawie badania klinicznego ZS-004E (opcja B).

Tab. 38. Koszty SZC i SoC.

Składowa kosztu	Koszt SZC, PLN - wariant z RSS		Koszt SZC, PLN - wariant bez RSS		SoC
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Faza korekcji (jednorazowy koszt ostrej hiperkaliemii)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,00
Długotrwałe leczenie (4-tygodniowy koszt po 3. dniu) - opcja A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,00
Długotrwałe leczenie (4-tygodniowy koszt po 3. dniu) - opcja B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	0,00

Opcja A – dawkowanie na podstawie badania ZS-005; Opcja B – dawkowanie na podstawie badania ZS-004; patrz: rozdz. 14.7.1.

Po przerwaniu leczenia SZC koszty leczenia są naliczane zgodnie kosztami w ramieniu kontrolnym, tj. w ramach postępowania standardowego.

7.9.2 Koszty związane ze stosowaniem RAASi

Koszty związane z trwającą terapią RAASi (ACE, ARB i/lub MRA) są naliczane na dwóch poziomach, odpowiadających poziomom „maksymalnym" („optymalnym") i „submaksymalnym" („suboptymalnym"), Roczne koszty dla obu kategorii są obliczane na podstawie szeregu zdefiniowanych przez użytkownika danych wejściowych opisujących proporcje pacjentów otrzymujących każdą terapię oraz średnie dawki w terapii optymalnej

i suboptymalnej. Są one łączone z kosztami jednostkowymi na mg, aby uzyskać średnie ważone koszty na pacjenta otrzymującego terapię RAASi na każdym poziomie.

Tab. 39 podsumowuje roczne koszty RAASi dla populacji pacjentów (tylko PChN, tylko HF), co szczegółowo opisano w aneksie 14.7.2.

Tab. 39. Koszty związane ze stosowaniem RAASi

Parametr	Tylko PChN	Tylko HF	Źródło
Roczny koszt RAASi (PLN): terapia optymalna (maks.)	Perspektywa NFZ: 349,28 Perspektywa wspólna: 626,98	Perspektywa NFZ: 428,61 Perspektywa wspólna: 749,82	Obwieszczenie MZ, Raport refundacyjny
Roczny koszt RAAS (PLN)i: terapia suboptymalna (submaksymalna)	Perspektywa NFZ: 163,46 Perspektywa wspólna: 310,03	Perspektywa NFZ: 216,47 Perspektywa wspólna: 392,02	

7.9.3 Koszty związane ze stanami zdrowia i zdarzeniami

Tab. 40 podsumowuje koszty bezpośrednie zastosowane do modelowanych stanów zdrowia i zdarzeń. Szczegółowe dane wejściowe do oszacowania kosztów związanych ze stanami zdrowia i zdarzeniami przedstawiono w aneksie 14.7.3.

W przypadku gdy w ciągu życia pacjenta może wystąpić więcej niż jedno zdarzenie (np. hospitalizacja lub MACE), te same koszty stosuje się do zdarzeń początkowych i kolejnych. Koszt zdarzenia MACE stosuje się w momencie wystąpienia każdego kolejnego zdarzenia. Jednak koszty utrzymania wielu zdarzeń MACE nie są stosowane kumulatywnie, tj. po wystąpieniu kolejnych zdarzeń MACE stosuje się tylko jeden koszt utrzymania (do zgonu lub rozpoczęcia RRT).

Tab. 40. Zestawienie kosztów związanych ze stanami zdrowia i zdefiniowanymi zdarzeniami.

Parametr	Koszt, PLN	SE	Źródło
Roczny koszt PChN 1-2	[redacted]	[redacted]	AE Forxiga CKD 2023
Roczny koszt PChN 3a	[redacted]	[redacted]	AE Forxiga CKD 2023
Roczny koszt PChN 3b	[redacted]	[redacted]	AE Forxiga CKD 2023
Roczny koszt PChN 4	[redacted]	[redacted]	AE Forxiga CKD 2023
Roczny koszt PChN 5 (przed RRT)	[redacted]	[redacted]	AE Forxiga CKD 2023
Roczny koszt dializ	98 889,22	9 888,92	AE Forxiga CKD 2023
Koszt dostępu do dializy	5 658,02	565,80	AE Forxiga CKD 2023
Jednorazowy koszt powikłań dializacyjnych	6 713,00	671,30	AE Forxiga CKD 2023
Jednorazowy koszt zabiegu przeszczepu	112 273,56	11 227,36	AE Forxiga CKD 2023
Jednorazowy koszt usługi przeszczepu narządu	0,00	0,00	założono, że zostanie uwzględniony w kosztach procedury
Roczny koszt utrzymania przeszczepu	4 557,83	455,78	AE Forxiga CKD 2023
NYHAI	820,98	82,10	AE Forxiga HF 2024
NYHAII	817,99	81,80	AE Forxiga HF 2024
NYHAIII	1 033,17	103,32	AE Forxiga HF 2024

Parametr	Koszt, PLN	SE	Źródło
NYHAIV	1 344,61	134,46	AE Forxiga HF 2024
Koszt zdarzenia: MACE	15 794,20	1 579,42	AE Veltassa 2023
Roczny koszt utrzymania: MACE	0,00	0,00	założenie jak w modelu globalnym
Koszt zdarzenia: hospitalizacja (populacja z PChN)	9 215,02	921,50	AE Forxiga CKD 2023
Koszt zdarzenia: hospitalizacja (populacja HF)	9 215,02	921,50	AE Forxiga CKD 2023
Koszt zdarzenia: hospitalizacja (populacja PChN + HF)	9 215,02	921,50	AE Forxiga CKD 2023
Koszt zdarzenia: przerwanie RAASi	80,61	8,06	Zarządzenie Prezesa NFZ
Koszt zdarzenia: zmniejszenie dawki RAASi	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Koszt zdarzenia: powrót do maksymalnego stosowania RAASi	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ

7.9.4 Dodatkowe koszty związane ze zdefiniowanym stężeniem potasu

Można zastosować zestaw kosztów w celu uchwycenia wszelkich dodatkowych kosztów związanych z wykorzystaniem zasobów (np. opieka podstawowa, opieka ambulatoryjna, kontakt z pogotowiem ratunkowym itp.), które różnią się w zależności od poziomu K^+ i nie są uwzględnione w innych częściach modelu. Tab. 41 przedstawia kategorie K^+, dla których można zdefiniować te roczne koszty.

Zakłada się, że wszystkie istotne koszty są uwzględnione w kosztach zastosowanych w innych częściach modelu (np. ostre zdarzenia HK, hospitalizacja, zmiany RAASi itp.), **dlatego sugerowane dane wejściowe modelu są ustawione na zero.**

Tab. 41. Dodatkowe koszty związane zdefiniowanym stężeniem potasu

Parametr	Koszt, PLN	SE	Źródło
Roczne koszty leczenia; K^+ ≤5	0,00	0	Brak
Roczne koszty leczenia; K^+ 5,1-5,4	0,00	0	Brak
Roczne koszty leczenia; K^+ 5,5-5,9	0	0	Brak
Roczne koszty leczenia; K^+ ≥6,0	0	0	Brak

7.9.5 Koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii

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

Dane wejściowe dotyczące kosztów hiperkaliemii są podsumowane w 14.7.4.

Tab. 42. Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza podtrzymująca).

Parametr	Koszt (SE), PLN	Źródło
HK: K^+ >5,5 - ≤6,0 mmol/l	80,61 (8,06)	Zarządzenie Prezesa NFZ
HK: K^+ >6,0 mmol/l	5 795,72 (579,57)	

HK - hiperkaliemia; SE - błąd standardowy; SE przyjęto jako 10% średniej.

7.9.6 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W modelu dane wejściowe są definiowane jako roczny koszt zdarzeń niepożądanych, uzależniony od wystąpienia tego zdarzenia.

Odsetki pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie każdego zdarzenia niepożądanego są wykorzystywane w połączeniu z kosztami zdarzeń niepożądanych w celu uzyskania średniego kosztu związanego ze zdarzeniami niepożądanymi na pacjenta.

Koszty związane z ZN mogą być stosowane przez cały okres leczenia SZC lub ograniczone wyłącznie do fazy ostrej leczenia hiperkaliemii (standardowa opieka). W przypadku stosowania przez cały okres leczenia średni roczny koszt związany z AE jest skalowany do aktualnej długości cyklu i stosowany w każdym cyklu, w którym pacjent pozostaje w trakcie leczenia. Alternatywnie, jeśli ogranicza się je do fazy ostrej korekty stężenia potasu, średni roczny koszt związany z AE jest skalowany tak, aby odzwierciedlał 3-dniowy okres aktywnego leczenia i stosowany w przypadku wystąpienia ostrego epizodu hiperkaliemii (początkowego lub nawracającego).

Wartości wejściowe modelu podsumowano w Tab. 43. Szczegółowe założenia przyjęte do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych przedstawiono w aneksie 14.7.5.

Tab. 43. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt, PLN	SE*	Źródło
Obrzęk (ogólny i obwodowy)	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Zaparcia	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Biegunka	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Nudności	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Hipomagnezemia	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Anoreksja	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Hipokaliemia	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Niedokrwistość	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Infekcja dróg moczowych	161,22	16,12	Zarządzenie Prezesa NFZ
Pogorszenie niewydolności serca	8 200,64	820,06	Zarządzenie Prezesa NFZ

* Wszystkie wartości SE przyjęto jako 10% średniej.

7.10 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej

stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych" (Rozporządzenie MZ).

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT 2016) przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

- w analizie podstawowej – 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,
- w analizach wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych.

7.11 Walidacja modelu

W aneksie 14.2.5. przedstawiono szczegółowy opis oceny i walidacji modelu.

7.11.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.9.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem/placebo[**] w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca, stosujących RAASi/MRA[††];
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem/placebo w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i/lub niewydolnością serca;
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do dnia 02 grudnia 2025 r. zidentyfikowano 4 publikacje spełniające rozszerzone kryteria włączenia do przeglądu (patrz. rozdz. 14.1).

Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego wskazują na **większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY)** podczas stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do

[**] w innych krajach w ramach SoC mogą być stosowane SPS/CPS – w ramach przeprowadzonego przeglądu nie wykluczono jednak analiz uwzgledniających stosowanie SPS/CPS pomimo braku stosowania w Polsce.

[††] biorąc pod uwagę spodziewany brak analiz ekonomicznych w analizowanej populacji, założono rozszerzenie kryteriów włączenia w zakresie populacji.

standardowego postępowania zarówno u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, jak i niewydolności serca. Pomimo dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem SZC wyniki w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności wskazują na kosztową opłacalność sodu cyrkonu cyklokrzemianu, **co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy.** Należy podkreślić, że modele wykorzystane w analizach ekonomicznych są spójne z modelem wykorzystanym w niniejszej analizie i oparte na tych samych danych dotyczących skuteczności.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Tab. 44. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego.

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
Alcázar-Arroyo 2024	analiza kosztów-użyteczności	Celem analizy była ocena opłacalności stosowania SZC w leczeniu przewlekłej hiperkaliemii u pacjentów z PChN lub HF w porównaniu ze standardowym leczeniem (polistyrenosulfonian wapnia i modyfikacja stylu życia) z perspektywy hiszpańskiego Narodowego Systemu Zdrowia (NHS). W tym celu zastosowano dwa modele mikrosymulacyjne odzwierciedlające naturalny przebieg PChN i HF. W obu modelach poziomy K^+ symulowano indywidualnie. Na podstawie skuteczności (obniżenia poziomu K^+), jakości życia pacjentów (użyteczności w zależności od stanu zdrowia oraz utraty użyteczności z powodu zdarzeń wynikających z każdej choroby i zdarzeń niepożądanych leczenia) oraz kosztów (kosztów leczenia hiperkaliemii, leczenia RAASi i jego modyfikacji, stanów zdrowia, postępowania w przypadku zdarzeń wynikających z każdej choroby, epizodów hiperkaliemii i zdarzeń niepożądanych leczenia), uzyskano korzyści kliniczne (lata życia skorygowane o jakość [QALY]) i wyniki dotyczące kosztów. Zastosowano dożywotni czasowy życia pacjenta, a do kosztów i wyników zastosowano stopę dyskontową w wysokości 3%. Charakterystykę pacjentów dla obu kohort wyodrębniono zarówno z badania HARMONIZE (ZS-004), jak i bazy danych *Clinical Practice Research Datalink* (CPRD). Symulację indywidualnych poziomów K^+ w surowicy oparto na danych z badania HARMONIZE z pierwszych 28 dni oraz z badania ZS-005 dla pozostałej części symulacji. Po pierwszym epizodzie hiperkaliemii u pacjentów mogły wystąpić nowe epizody hiperkaliemii w każdym cyklu (poziomy K^+ ≥5,5 mEq/l).	SZC jest skuteczniejszą opcją w przypadku PChN i HF, z różnicą w QALY wynoszącą 0,476 w PChN i 0,978 w HF w porównaniu ze standardowym leczeniem, jednocześnie przy koszcie wyższym o odpowiednio €3 616 i €14 749, uzyskując inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wynoszący odpowiednio 7 605 €/QALY dla PChN i 15 078 €/QALY w HF. SZC jest **opłacalną alternatywą** w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z PChN lub HF, biorąc pod uwagę referencyjne wartości skuteczności powszechnie stosowane w Hiszpanii.
Chay 2024	analiza kosztów-użyteczności	W niniejszym badaniu oceniono opłacalność nowo opracowanej terapii, tj. SZC w porównaniu z obecnym standardem leczenia hiperkaliemii u pacjentów z zaawansowaną PChN z perspektywy systemu opieki zdrowotnej w Singapurze. W tym celu został zaadaptowany globalny model mikrosymulacji, by symulować przebiegi stężenia potasu u poszczególnych pacjentów z wyjściowym stężeniem potasu ≥5,5 mmol/l, progresją PChN,	SZC generował o 24 939 SGD wyższe koszty (138 325 SGD w porównaniu z 113 387 SGD) i o 0,55 wyższe QALY (3,90 w porównaniu z 3,35). Szacowany ICER wyniósł 45 068 SGD/QALY, co sugeruje, że SZC jest **terapią opłacalną** w porównaniu ze standardową (przy WTP wynoszącym 90 000 SGD/QALY). Co istotne,

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		zmianami w leczeniu oraz innymi zdarzeniami śmiertelnymi i nieśmiertelnymi. Dane dotyczące skuteczności uzyskano z badań ZS-004 i ZS-005. Parametry modelu zlokalizowano na podstawie dokumentacji administracyjnej i medycznej pacjentów z PChN w Szpitalu Ogólnym w Singapurze. W analizie oszacowano koszty w dożywotnim horyzoncie czasowym, skorygowaną o jakość liczbę lat życia (QALY) każdego leczenia oraz inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej SZC.	SZC okazało się najbardziej opłacalne u pacjentów z mniej zaawansowaną PChN, którzy jednocześnie stosowali RAASi. Analizy wrażliwości potwierdziły solidność wyników, uwzględniając alternatywne wartości parametrów i niepewność statystyczną.
Kim 2022	analiza kosztów-użyteczności	Niniejsza analiza miała na celu wykazanie wartości dla pacjentów i systemu opieki zdrowotnej leku wiążącego potas (SZC) w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z PChN w Norwegii i Szwecji. Opublikowany model symulacyjny odzwierciedlający naturalny przebieg PChN został zaadaptowany do warunków norweskich i szwedzkich i wykorzystany do przewidywania długoterminowych skutków ekonomicznych leczenia hiperkaliemii za pomocą SZC w porównaniu ze standardową opieką. Populację bazową stanowili pacjenci w stadium 3b PChN ze średnim eGFR wynoszącym 34,6 ml/min/1,73 m^2 na początku badania, jak w badaniu HARMONIZE (ZS-004). Względna skuteczność SZC w porównaniu ze standardową opieką oparto na specyficznych dla ramienia trajektorii K^+ z badania HARMONIZE dla dni 0–3 i dni 4–28, z długoterminową skutecznością SZC (dzień 29 i później) opracowaną na podstawie badania ZS-005. Prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem w przypadku SZC i standardowej opieki wyprowadzono odpowiednio z badań ZS-005 i Nasir i in.	Modelowane wyniki wskazują, że każdy pacjent w grupie standardowej opieki generował całkowite koszty w ciągu całego życia wynoszące €82 332 w Norwegii i €62 735 w Szwecji. Leczenie SZC wiązało się ze wzrostem całkowitych kosztów na pacjenta o €3 089 w Norwegii i €3 070 w Szwecji w horyzoncie życia. Leczenie SZC wiązało się również ze wzrostem zarówno LY, jak i QALY, z zyskiem LY wynoszącym 0,339 i 0,354 oraz zyskiem QALY wynoszącym 0,208 i 0,214 odpowiednio w Norwegii i Szwecji. W rezultacie ICER wyniósł 14 838 €/QALY w Norwegii i 14 352 €/QALY w Szwecji, co wskazuje, że SZC jest prognozowanym **wysoce opłacalnym leczeniem** przewlekłej hiperkaliemii przy zakładanym progu gotowości do zapłaty (WTP) wynoszącym 50 000 €/QALY dla obu krajów.
Tian 2023	analiza kosztów-użyteczności	Celem niniejszego badania była ocena opłacalności SZC w porównaniu ze standardową opieką w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z PChN lub HF w Chinach. Skonstruowano indywidualne modele mikrosymulacji pacjentów, aby symulować kohortę z PChN do momentu rozpoczęcia terapii nerkozastępczej (RRT) oraz kohortę z HF w całym okresie życia. Poziomy K^+ oparto na dwóch badaniach klinicznych fazy 3 (ZS-004 i ZS-005). Użyteczność stanu zdrowia i wskaźniki częstości występowania zdarzeń uzyskano z literatury. Koszty leków i koszty	W kohorcie HF wyniki analizy podstawowej wskazują, że stosowanie SZC wiązało się z 2,86 QALY, a całkowity koszt wyniósł 92 671,58 CNY; standardowa opieka wiązała się z 1,81 QALY i 54 101,26 CNY. W kohorcie PChN stosowanie SZC wiązało się z 3,23 QALY i całkowitym kosztem 12 1416,82 CNY; standardowa opieka wiązała się z 2,91 QALY i 11 1464,57 CNY. Powyższe wyniki przekładają

Badanie	Typ analizy	Struktura modelu, założenia	Główne wyniki i wnioski
		korzystania z opieki zdrowotnej uzyskano na podstawie wynegocjowanych cen, literatury i wywiadów z ekspertami. Koszty i lata życia skorygowane o jakość (QALY) zdyskontowano o 5%. Głównymi wynikami były koszty całkowite, QALY oraz inkrementalny współczynnik efektywności kosztowej (ICER). Próg gotowości do zapłaty (WTP) w Chinach wynosi 80 976-242 928 CNY/QALY, co stanowi 1-3x razy PKB na mieszkańca.	się na ICER wynoszący odpowiednio 36 735,87 CNY/QALY dla kohorty HF i 31 181,55 CNY/QALY dla kohorty PChN. SZC jest **opłacalną metodą leczenia** w porównaniu ze standardową opieką u pacjentów z niewydolnością serca (HF) i przewlekłą chorobą nerek (PChN).

€ - euro (ok. 4,20 PLN); SGD - dolar singapurski (ok. 2,80 PLN); CNY - juan chiński (ok. 0,50 PLN).

7.11.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono aktualizację wyszukiwani przeprowadzonych:

- w analizie ekonomicznej dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma) w leczeniu hiperkaliemii z datą odcięcia 24 czerwca 2024 r. (AE Lokelma 2024) – badania u pacjentów z PChN;
- w analizie ekonomicznej dla patiromeru (Veltassa) w leczeniu hiperkaliemii z datą odcięcia 5 września 2023 r. (AE Veltassa 2023) – badania u pacjentów z HF.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.10 i 14.11.

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak wartości użyteczności dla uwzględnionych w modelu stanów zdrowia;
- brak wartości użyteczności w publikacji;
- abstrakty konferencyjne;
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

Wyniki wyszukiwani pierwotnych zostały przedstawione szczegółowo odpowiednich analizach ekonomicznych (AE Veltassa 2023, AE Lokelma 2024).

W ramach aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 13 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. Do 02 grudnia 2025 r. włączono 3 opublikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. opisujące użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu.

W Tab. 45 i Tab. 46 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych opracowaniach oraz ich metodykę odpowiednio dla populacji chorych z PChN i HF.

Tab. 45. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - PChN.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Rokhman 2025	Jakość życia oceniano łącznie u 466 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D i SF-6D.	Hemodializa: 0,67 / 0,69
Anandraj 2025	Jakość życia oceniano łącznie u 140 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L	Dializa: 0,581
Worboys 2025	Jakość życia oceniano łącznie u 1 629 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	Dializa: 0,57
Fotheringham 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 218 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	Hemodializa: 0,71
Okubo 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 1 437 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	PChN: 0,893
Phillips 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 2 958 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	PChN 4-5: 0,79
Takahashi 2024	Jakość życia oceniano łącznie u 596 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L.	Hemodializa: 0,74
Hernandez Alava 2023	Jakość życia oceniano łącznie u 66 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	Hemodializa: 0,669
Krishnan 2020	Jakość życia oceniano łącznie u 1 696 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 3-5: 0,81 Dializa: 0,76 Przeszczep: 0,84
Cooper 2020	Opracowanie wtórne. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 2: 0,85 PChN 3a: 0,80 PChN 3b: 0,80 PChN 4: 0,74 PChN 5: 0,73 Hemodializa: 0,44 Dializa otrzewnowa: 0,53 Przeszczep: 0,71
Elshahat 2020	Opracowanie wtórne. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 1-3: 0,86 PChN 4-5: 0,79 Dializa: 0,68 Przeszczep: 0,82
Van Haalen 2020	Jakość życia oceniano łącznie u 5 276 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	PChN 3a: 0,87 PChN 3b: 0,82 PChN 4: 0,76 PChN 5: 0,72 Dializa: 0,70
Jesky 2016	Jakość życia oceniano łącznie u 733 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-3L.	Dane uwzględnione w badaniu Cooper 2020.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Eriksson 2016	Jakość życia oceniano łącznie u 313 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	PChN 3: 0,85 PChN 4: 0,81 Dializa: 0,74
Neri 2012	Badanie dotyczy pacjentów po przeszczepie nerki. Jakość życia oceniano łącznie u 281 pacjentów. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	PChN 1-2: 0,75 PChN 3: 0,75 PChN 4: 0,68 PChN 5: 0,53
Wyld 2012	Opracowanie wtórne. W badaniu pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D.	Przeszczep: 0,82 PChN 3-5: 0,79 Hemodializa: 0,69 Dializa otrzewnowa: 0,72 Konserwatywne leczenie: 0,62

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

Tab. 46. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - HF.

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

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

7.12 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej (AOTMiT 2016, Rozporządzenie MZ).

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 7.12.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.12.2).

7.12.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości przeprowadzono w celu określenia wrażliwości wyników uzyskanych w modelu w odniesieniu do niepewności głównych danych wejściowych.

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: dawkowanie SZC w fazie podtrzymującej, wejściowy profil stężenia K^+ w ramieniu SZC po fazie ostrej oraz odsetek pacjentów na RAASi.

Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych).

Ze względu na złożoność modelu, liczbę wariantów analizy oraz czas symulacji przy każdej zmianie parametrów analizę wrażliwości ograniczono do kilku wariantów.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem zamieszczonym w poniższej tabeli, pozostałe parametry były takie jak w przypadku analizy podstawowej.

Tab. 47. Scenariusze analizy wrażliwości: SZC vs SoC.

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	Dawkowanie SZC w fazie podtrzymującej	[redacted]	badanie ZS-005	[redacted]	badanie ZS-004	7.9.1, 14.7.1
2	Wejściowy profil stężenia K^+	badanie ZS-004/ZS-005	główne badania dla SZC*	badanie ZS-005	badanie długoterminowe dla SZC	7.7.1.2
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT (AOTMiT 2016)	7.10

*połączenie wyników badania RCT i badania długoterminowego.

7.12.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

W celu uwzględnienia niepewności oszacowań przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, poprzez jednoczesne i losowe różnicowanie wszystkich krytycznych parametrów modelu za pomocą rozkładu ich prawdopodobieństw w kolejnych powtórzeniach (500 iteracji).

Analiza ta pozwala ocenić jednoczesny wpływ zmienności wartości parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 1 000 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) – na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim analizowana interwencja jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY – oś pozioma.

7.13 Analiza progowa

Analiza progowa (ang. *threshold analysis*) wymaga skalkulowania krytycznych wartości zmiennych, przy których zmienia się wniosek końcowy.

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 24 października 2023 r. (Rozporządzenie MZ) w sprawie minimalnych wymagań, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, dla analizy z podstawową ceną sodu cyrkonu cyklokrzemianu oraz analizy z uwzględnieniem proponowanego RSS, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **244 821 PLN/QALY** (Komunikat Prezesa AOTMiT). Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest już refundowany w węższym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej, przy określonym i stałym limicie refundacyjnym. Z perspektywy płatnika, niezależnie od zwiększania kosztu dla sodu cyrkonu cyklokrzemian, wartość refundacji będzie stała (patrz rodz. 2). Stąd, niezależnie od przyjętej ceny detalicznej nie jest możliwe określenie kosztu i wyznaczenie ceny progowej, tj. ceny przy którym zostanie osiągnięty próg opłacalności.

8 Wyniki analizy z perspektywy NFZ

8.1 Wariant z RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ porównania sodu cyrkonu cyklokrzemianu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC) w leczeniu chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca oraz w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.12) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.13).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu SZC w porównaniu do stosowania SoC.

8.1.1 Hiperkaliemia u chorych z HF

8.1.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC). Jednocześnie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 48. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 49. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 50. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

8.1.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono, zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności.**

Tab. 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY - [redacted] Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

Tab. 52. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 8. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

[redacted]

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 9. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.



8.1.1.4 Analiza progowa

W przypadku analizy podstawowej oraz scenariuszy analizy wrażliwości, aby współczynnik kosztów użyteczności był równy wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca) należałoby zwiększyć cenę SZC znacznie powyżej wysokości limitu finansowania, stąd nie przedstawiono wyników analizy progowej.

8.1.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN

8.1.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC). Jednoczenie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 53. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 54. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 55. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

8.1.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono, zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności.**

Tab. 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY - [redacted]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

Tab. 57. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie, wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 10. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 11. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ.



8.1.2.4 Analiza progowa

W przypadku analizy podstawowej oraz scenariuszy analizy wrażliwości, aby współczynniki kosztów użyteczności były równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca) należałoby zwiększyć cenę SZC powyżej wysokości limitu finansowania, stąd nie przedstawiono wyników analizy progowej.

8.2 Wariant bez RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ porównania sodu cyrkonu cyklokrzemianu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC) w leczeniu chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca oraz w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.12) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.13).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu SZC w porównaniu do stosowania SoC.

8.2.1 Hiperkaliemia u chorych z HF

8.2.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC). Jednocześnie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 58. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 59. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 60. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

8.2.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono, zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności.**

Tab. 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY - [redacted] Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

Tab. 62. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie, wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 12. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 13. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.



8.2.1.4 Analiza progowa

W przypadku analizy podstawowej oraz scenariuszy analizy wrażliwości, aby współczynniki kosztów użyteczności były równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca) należałoby zwiększyć cenę SZC powyżej wysokości limitu finansowania, stąd nie przedstawiono wyników analizy progowej.

8.2.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN

8.2.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC). Jednoczenie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 63. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 64. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 65. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

8.2.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono, zmieniając kolejno poszczególne czynniki mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności.**

Tab. 66. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

8.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY [redacted]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

Tab. 67. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie, wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 14. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 15. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ.



8.2.2.4 Analiza progowa

W przypadku analizy podstawowej oraz scenariuszy analizy wrażliwości, aby współczynniki kosztów użyteczności były równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca) należałoby zwiększyć cenę SZC powyżej wysokości limitu finansowania, stąd nie przedstawiono wyników analizy progowej.

9 Wyniki analizy z perspektywy wspólnej

9.1 Wariant z RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta porównania sodu cyrkonu cyklokrzemianu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC) w leczeniu chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca oraz w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek z uwzględnieniem proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.12) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.13).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu SZC w porównaniu do stosowania SoC.

9.1.1 Hiperkaliemia u chorych z HF

9.1.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC). Jednoczenie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 68. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 69. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 70. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

9.1.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono, zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności.**

Tab. 71. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.1.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY - [redacted] Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

Tab. 72. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie, wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 16. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

[redacted]

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 17. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.



9.1.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym analizy z RSS dla porównania SZC vs SoC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby zwiększyć cenę zbytu netto SZC [redacted]

Tab. 73. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.1.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN

9.1.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC). Jednocześnie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki

w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 74. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 75. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 76. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

9.1.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności.**

Tab. 77. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.1.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY - [redacted]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

Tab. 78. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie, wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 18. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 19. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.



9.1.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym analizy z RSS dla porównania SZC vs SoC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby zwiększyć cenę zbytu netto SZC [redacted]

Tab. 79. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1A	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.2 Wariant bez RSS

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta porównania sodu cyrkonu cyklokrzemianu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC) w leczeniu chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca oraz w leczeniu chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek bez uwzględnienia proponowanego przez Wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.12) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.13).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) uzyskanych dzięki stosowaniu SZC w porównaniu do stosowania SoC.

9.2.1 Hiperkaliemia u chorych z HF

9.2.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC). Jednoczenie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 80. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 81. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 82. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

9.2.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono, zmieniając kolejno poszczególne czynniki mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności**.

Tab. 83. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.2.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY - [redacted]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł 65 801 PLN/QALY.

Tab. 84. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			**65 801**

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie, wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 20. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 21. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

[redacted]

9.2.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym analizy bez RSS dla porównania SZC vs SoC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby zwiększyć cenę zbytu netto SZC [redacted]

Tab. 85. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.2.2 Hiperkaliemia u chorych z PChN

9.2.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN) leczenie sodu cyrkonu cyklokrzemianem (SZC) pozwala na wydłużenie życia [redacted] życia skorygowanych o jakość w porównaniu z kontynuacją dotychczasowego leczenia (SoC).

Jednoczenie stosowanie SZC generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do SoC ([redacted]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu SoC przez SZC wynosi [redacted]

Tab. 86. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 87. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	SZC	SoC	SZC vs SoC
Koszty zakupu leków, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty zdarzeń niepożądanych, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty związane z leczeniem ostrego epizodu hiperkaliemii, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty stanów zdrowia (PChN), PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty MACE, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty hospitalizacji, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty RAASi, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty całkowite, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tab. 88. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Parametr	ICUR, PLN/QALY
SZC vs SoC	[redacted]

9.2.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 7.12.1.

[redacted]

Pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były **istotnie poniżej progu opłacalności.**

Tab. 89. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

9.2.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu SZC w porównaniu z SoC wyniosła [redacted], natomiast średnia różnica QALY - [redacted]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł [redacted]

Tab. 90. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

	SZC	SoC	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[redacted]	[redacted]	[redacted]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR, PLN/QALY			[redacted]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Wyniki mieszczą się w prawym górnym kwadracie, wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia SZC w porównaniu ze stosowaniem SoC.

Ryc. 22. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności SZC dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 244 821 PLN/QALY.

Ryc. 23. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.



9.2.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 244 821 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

W wariancie podstawowym analizy bez RSS dla porównania SZC vs SoC, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby zwiększyć cenę zbytu netto SZC [redacted]

Tab. 91. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]

10 Ograniczenia

Wykorzystany model opłacalności jest stochastyczną symulacją na poziomie pacjenta z ustalonym przyrostem czasu zaprojektowanym w celu przewidywania naturalnego przebiegu choroby u pacjentów z zaawansowaną PChN i/lub HF oraz ilościowego określenia kosztów i korzyści związanych ze stosowaniem sodu cyrkonu cyklokrzemianem do kontroli stężenia K^+ w surowicy w eksplorowanej populacji pacjentów.

Do oszacowania współczynników kosztów-użyteczności w poszczególnych ścieżkach terapeutycznych wykorzystano dane dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby (badanie ZS-004/E) oraz jednoramiennego otwartego badania klinicznego (badanie ZS-005). W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Dodatkowo wykorzystano również wyniki badania oceniającego skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w zakresie stosowania RAASi w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania ZORA). Naturalny przebieg chorób współistniejących (PChN i HF) oraz częstości występowania zdarzeń specyficznych dla pacjentów z PChN i HF modelowano na podstawie dostępnych danych literaturowych (BRN 2015, Yao 2007, SPARK, Xie 2016, Santoro 2022, Go 2004, Ford 2012).

Komparatorem dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu jest placebo, rozumiane jako kontynuacja standardowego postępowania. Należy zauważyć, że modelowanie standardowej opieki jest szczególnie trudne ze względu na znaczną heterogeniczność związaną z patogenezą hiperkaliemii, metodami korygowania i kontrolowania poziomów K^+ (w szczególności interwencje niefarmakologiczne i różny stopień przestrzegania zaleceń dotyczących metod farmakologicznych) oraz reakcją pacjentów na takie interwencje. W modelu, w ramieniu SoC leczenie standardowe obejmuje aktywne leczenie CPS/SPS (brak finansowania w Polsce) w celu korekcji stężenia K^+ w fazie ostrej (dni 0–3), a następnie brak aktywnego leczenia w fazie podtrzymującej (dni 4+). Jednak trajektorie K^+ w ramach leczenia standardowego są modelowane z połączonych danych z badania ZS-004 (co w większym stopniu odpowiada praktyce klinicznej w Polsce).

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Koszty uwzględnione w modelu obejmowały: koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu, koszty związane ze stosowaniem RAASi, koszty związane ze stanami zdrowia i specyficznymi zdarzeniami związanymi z chorobą, koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (wyniki badania POLKARD [Czech 2013], analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w przewlekłej chorobie nerek, niewydolności serca lub cukrzycy), obowiązujących Zarządzeń Prezesa NFZ (Nr 60/2025/DSOZ, Nr 57/2025/DSOZ, Nr 57/2025/DSOZ, Nr 32/2025/DSOZ, Nr 46/2025/DSOZ), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu oraz substancji czynnych stosowanych w ramach terapii RAASi), Raportów refundacyjnych i Uchwał Rady NFZ.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: dawkowanie SZC w fazie podtrzymującej, wejściowy profil stężenia K^+ w ramieniu SZC po fazie ostrej, odstetek pacjentów na RAASi oraz wartości stopy dyskontowej.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-użyteczności stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, SZC) w leczeniu hiperkaliemii w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych chorych w przebiegu:

- przewlekłej choroby nerek w stopniu 3a-5, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków;
- przewlekłej niewydolności serca, u chorych przyjmujących leki z grupy inhibitorów układu renina-angiotensyna-aldosteron (ACEi/ARB/ARNi) i/lub antagonistów receptora mineralokortykoidów (MRA) lub brakiem możliwości zastosowania tych leków.

Spośród terapii zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu hiperkaliemii, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia (Obwieszczenie MZ) ze środków publicznych w Polsce w analizowanym wskazaniu nie są finansowane żadne terapie. W związku z tym, **jako komparator dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu przyjęto standardowe postępowanie (SoC) w leczeniu hiperkaliemii.**

Docelowe populacje pacjentów dostępne do modelowania to dorośli z zaawansowaną PChN i/lub HF leczeni lub nieleczeni RAASi w momencie rozpoczęcia badania. Charakterystykę populacji (wiek, płeć) przyjęto na podstawie danych z badania ZORA przeprowadzonego w populacji dorosłych chorych z PChN i/lub HF otrzymujących RAASi, którzy doświadczyli hiperkaliemii, a więc w populacji zbliżonej do wnioskowanej. Dla pacjentów z PChN, wartość eGFR przyjęto na poziomie 52,00 ml/min 1,72 m^2 (średnia z zakresu 45-59, tj. górna i dolna granica przedziału eGFR dla PChN w stadium 3a), co odzwierciedla pacjentów zgodnie z wnioskowanym wskazaniem (rozszerzenie wskazania).

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa sodu cyrkonu cyklokrzemianu jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby (badanie ZS-004) oraz jednoramienne otwarte badania klinicznego (badanie ZS-005). W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Badania ZS-004 i ZS-005 pomimo populacji niespełniającej w pełni kryteriów populacji wnioskowanej stanowią najlepsze źródło danych klinicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (patrz: *Analiza kliniczna*). Dodatkowo badanie ZS-005 pozwala na ocenę stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w horyzoncie nawet do 12 miesięcy, co pozwala na bardziej wiarygodne modelowanie profili stężenia potasu niż na podstawie badań w krótszych horyzoncie czasowym.

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy obejmujący całe życie pacjentów. Dotyczy to wszystkich pacjentów w maksymalnym okresie 80 lat symulowanym przez model. Modelowane populacje docelowe charakteryzują się średnią oczekiwaną długością życia zazwyczaj <20 lat. W przypadku modelowania dożywotniego okresu leczenia, nie stosuje się żadnych reguł decyzyjnych dotyczących kontynuacji leczenia w oparciu o z góry zdefiniowany maksymalny okres. W tym scenariuszu pacjent modelowany bez PChN (tj. populacja wyłącznie z niewydolnością serca) może kontynuować leczenie przez całe życie;

pacjent modelowany z PChN może kontynuować leczenie przez całe życie lub do momentu rozpoczęcia RRT (jeśli osiągnie schyłkową niewydolność nerek). Istnieje jednak ryzyko, że pacjenci przedwcześnie zakończą leczenie, co jest kontrolowane rocznym prawdopodobieństwem przerwania leczenia lub jeśli ich modelowany poziom K^+ znajdzie się poza dopuszczalnym zakresem dla kontynuacji leczenia.

Podczas szacowania kosztów korzystano z danych literaturowych (wyniki badania POLKARD [Czech 2013], analizy złożone do AOTMiT dla leków stosowanych w przewlekłej chorobie nerek, niewydolności serca lub cukrzycy), obowiązujących Zarządzeń Prezesa NFZ (Nr 60/2025/DSOZ, Nr 57/2025/DSOZ, Nr 57/2025/DSOZ, Nr 32/2025/DSOZ, Nr 46/2025/DSOZ), aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych (koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu oraz substancji czynnych stosowanych w ramach terapii RAASi), Raportów refundacyjnych i Uchwał Rady NFZ.

Dawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu w fazie korygującej przyjęto na podstawie badania ZS-005, w którym po osiągnięciu normokaliemii pacjenci kontynuowali leczenie SZC w dawce 5 g/d. Dawkowanie w ramach fazy podtrzymującej również przyjęto na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania ZS-005 (dane Wnioskodawcy). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dawkowanie na podstawie z badania ZS-004.

Sodu cyrkonu cyklokrzemianu, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, wymaga stosowania dłużej niż 30 dni. **W niniejszej analizie przyjęto ceny odpowiadające cenie sodu cyrkonu cyklokrzemianu** (proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) **w ramach obecnego wskazania refundacyjnego zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia.** Cena zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu w postaci preparatu Lokelma® wynosi [redacted] co odpowiada cenie detalicznej (tj. z uwzględnieniem podatku VAT na poziomie 8%, marży hurtowej na poziomie 6% oraz marży detalicznej zgodnej z zapisami w ustawie refundacyjnej i uwzględnieniem obecnej podstawy limitu, który stanowi preparat patiromeru) w wysokości [redacted] (limit finansowania w grupie limitowej 270.0, Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii ustalony jest obecnie na preparacie Veltassy [patiromer] na poziomie 959,01 PLN). Przy odpłatności ryczałtowej (3,20 PLN/opak.), koszt dla NFZ wyniesie [redacted]

[redacted]

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca zastosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu pozwala na wydłużenie życia [redacted] skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana).

W populacji dorosłych chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek zastosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu pozwala na wydłużenie życia [redacted] skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana).

Jednocześnie stosowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do standardowego postępowania – u pacjentów z niewydolnością serca wyższe [redacted] z pespektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

wyższe [redacted] z pespektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej w wariancie z uwzględnieniem RSS.

Koszt uzyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu standardowego postępowania przez sodu cyrkonu cyklokrzemianu oszacowano na poziomie:

- u pacjentów z HF: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej,
- u pacjentów z PChN: [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej,

a więc **znacznie niższym niż oficjalnie przyjęty przez AOTMiT ujednolicony próg opłacalności dla leków w Polsce** (244 821 PLN/QALY).

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała stabilność oszacowań wariantów analizy. W populacji pacjentów z hiperkaliemią i HF największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności ma przyjęcie dawkowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w fazie podtrzymującej na podstawie danych z badania ZS-004, natomiast u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu PChN - przyjęcie alternatywnych stóp dyskontowych (0% koszty i efekty) oraz przyjęcie dawkowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w fazie podtrzymującej na podstawie danych z badania ZS-004. Pozostałe warianty analizy wrażliwości, m. in. przyjęcie wejściowego profilu stężenia K^+ na podstawie badania ZS-005 oraz przyjęcie odsetka pacjentów stosujących RAASi na poziomie 100% ma niewielki wpływ na wyniki analizy.

Wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego wskazują na **większą korzyść kliniczną w postaci lat życia i lat życia skorygowanych o jakość (QALY)** podczas stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu do standardowego postępowania zarówno u pacjentów z hiperkaliemią w przebiegu przewlekłej choroby nerek, jak i niewydolności serca. Pomimo dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem SZC wyniki w postaci inkrementalnych współczynników kosztów-użyteczności wskazują na kosztową opłacalność sodu cyrkonu cyklokrzemianu, **co jest zgodne z wynikami niniejszej analizy.**

Hiperkaliemia stanowi jedną z niezaspokojonych potrzeb medycznych w Polsce, w szczególności u pacjentów z niewydolnością serca, ze względu na wysokie ryzyko hospitalizacji, zgonu i zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego)*. Hiperkaliemii u pacjentów stosujących leczenie RAASi/MRA dodatkowo może prowadzić do przerwania leczenia lub zmniejszenia dawki stosowanych leków (Luo 2016, Furuland 2018), co dodatkowo wiąże się ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych skutków kardiologicznych i nerkowych, w tym zgonu (Humphrey 2022, Epstein 2016, Kanda 2023, Epstein 2015, Johnson 2023, An 2023, Humphrey 2021).

W wyniku wprowadzenia finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji zgodnej ze wskazanym refundacyjnym spodziewany jest **wzrost poziomu satysfakcji pacjentów.** W kontekście dostępnych dowodów naukowych rozszerzenie wskazań dla sodu cyrkonu cyklokrzemian stanowi **odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w wymiarze klinicznym** poprzez redukcję stężenia potasu w surowicy w ciągu 48 godzin i utrzymanie normokaliemii nawet przez okres 12 miesięcy oraz umożliwienie kontynuacji terapii ratującymi życie inhibitorami RAAS zalecanymi przez wytyczne praktyki klinicznej.

12 Wyniki końcowe

Poniżej przedstawiono wyniki z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

Populacja chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF):

Analiza z perspektywy NFZ:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
  - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu ponad obowiązujący limit refundacyjny.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
  - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu [redacted]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Populacja chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN):

Analiza z perspektywy NFZ:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]

- Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności d sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
- Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu ponad obowiązujący limit refundacyjny.

- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
  - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu [redacted]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Poniżej przedstawiono wyniki bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) otrzymane w analizowanych wariantach analizy.

Populacja chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca (HF):

Analiza z perspektywy NFZ:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
  - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
  - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
  - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu ponad obowiązujący limit refundacyjny.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
    - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
    - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
    - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu [redacted]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Populacja chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek (PChN):

Analiza z perspektywy NFZ:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
    - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
    - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności d sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
    - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu ponad obowiązujący limit refundacyjny.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [redacted]
- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta:

- Dodatkowe koszty na poziomie [redacted] dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem pozwalają na uzyskanie dodatkowego [redacted]
    - Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [redacted]
    - Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności sodu cyrkonu cyklokrzemianu wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 244 821 PLN/QALY.
    - Zrównanie współczynnika kosztów-użyteczności z progiem opłacalności wiązałoby się ze zwiększeniem ceny zbytu netto sodu cyrkonu cyklokrzemianu [redacted]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [redacted]

- Wszystkie uzyskane wyniki (niezależnie od wariantu analizy) są **znacznie niższe** od progu opłacalności przyjętego przez AOTMiT, tj. 244 821 PLN/QALY.

13 Podsumowanie i wnioski końcowe

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (badania ZS-005 i ZS-004/E). W badaniach tych oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Dodatkowo wykorzystano również wyniki badania oceniającego skuteczność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (badania ZORA). Naturalny przebieg choroby PChN i HF oraz częstości występowania zdarzeń specyficznych dla pacjentów z PChN i HF oszacowano na podstawie danych literaturowych.

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Pierwotnie model został wykonany przez Health Economics and Outcomes Research (HEOR) Ltd. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły koszt sodu cyrkonu cyklokrzemianu, koszty związane ze stosowaniem RAASi, roczne koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek i niewydolnością serca, koszty specyficznych zdarzeń związanych z chorobą, koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii oraz koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia(NFZ), oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i świadczeniobiorcy, tj. NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na ograniczenia w dostępie do specyficznych danych oraz wiek chorych włączonych do badania klinicznego do modelu (72 lata na podstawie badania ZORA).

Sodu cyrkonu cyklokrzemian stosowany u chorych z hiperkaliemią przynosi korzyści w postaci wydłużenia [redacted] w pełnym zdrowiu odpowiednio u chorych z hiperkaliemią i niewydolnością serca, stosujących RAASi i/lub MRA (lub z brakiem możliwości ich stosowania) oraz u chorych z hiperkaliemią i przewlekłą chorobą nerek stosujących RAASi (lub z brakiem możliwości ich stosowania). Niewielkie dodatkowe koszty związane ze stosowaniem sodu cyrkonu cyklokrzemianu powodują, że wyniki analizy ekonomicznej są niższe od wartości progowej dla ICUR. Wskazuje to na wysoką kosztową-efektywność sodu cyrkonu cyklokrzemianu w porównaniu ze standardowym postępowaniem w analizowanych populacjach pacjentów, przy **znacznie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce** [redacted]

Nowe doustne leki wiążące potas, w tym sodu cyrkonu cyklokrzemian (Lokelma®), **zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia hiperkaliemii (KDIGO 2024, UKKA 2023, NNUH 2023, ESC 2021 oraz wytyczne NICE 2021 na podstawie rekomendacji refundacyjnych) jako opcje terapeutyczne usuwające potas z organizmu.** Wytyczne praktyki klinicznej podkreślają, że **nowe leki doustne są stosunkowo bezpieczne** (KDIGO 2024), dzięki czemu mogą być stosowane długotrwale (KDIGO 2024, UKKA 2023) w porównaniu do terapii starej generacji, które są opcją krótkoterminową (UKKA 2023).

Oprócz wytycznych klinicznych, wydano również kilka **pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu chorób współistniejących**, w tym NICE 2020 i SMC 2020. Zgodnie z danymi Wnioskodawcy sodu cyrkonu cyklokrzemian w hiperkaliemii w przebiegu PChN i HF jest refundowany w 11 krajach UE/EFTA (Holandia, Szwecja, Wielka Brytania, Hiszpania, Norwegia, Finlandia, Grecja, Włochy, Słowenia, Belgia, Luksemburg) i dodatkowo w Niemczech bez ograniczeń (tj. zgodnie z ChPL).

Wprowadzenie finansowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu w populacji docelowej **stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę kliniczną poprzez ułatwienie podstawowego stosowania RAASi/MRA bez konieczności zmiany dawkowania leków ratujących życie** u pacjentów kardiologicznych i nefrologicznych (KDIGO 2024, UKKA 2023, AHA/ACC/HFSA 2022, ESH 2023, Burton 2022).

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest pozbawionym smaku, niewchłanialnym, niepolimerowym związkiem o **wysokiej selektywności**, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe (dla porównania patiromer wiąże również magnez i fosforany - poprzez uwalniany wapń, a terapie starej generacji wapń i magnez). Sodu cyrkonu cyklokrzemian wykazuje 9 razy większą zdolność do wiązania K^+ i >125 razy większą selektywność wobec jonów K^+ niż polistyrenosulfonian sodu (Stavros 2014). Istotny jest również **szybki czas działania** sodu cyrkonu cyklokrzemianu - redukcję poziomu potasu obserwuje się już w ciągu 1 godziny, a normokaliemia uzyskiwana jest w ciągu 24-48 h. Produkt leczniczy Lokelma ma **ograniczony wpływ na działanie lub wiązanie się z innymi produktami leczniczymi**, w związku z czym może być przyjmowany bez przerwy w dawkowaniu z lekami doustnymi, które nie wykazują biodostępności zależnej od pH i można go przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku (w przypadku leków, których biodostępność zależy od pH żołądka produkt leczniczy Lokelma należy podawać z 2 godzinnymi odstępem; Lokelma ChPL).

14 Aneks

14.1 Sposób analiza danych, próbkowanie i dane wejściowe

Wartości średnie

W analizie wartości średnich symulowana jest pojedyncza kohorta pacjentów przy użyciu jednego zestawu wartości wejściowych modelu; w związku z tym wszystkie dane wejściowe są wypełniane przy użyciu wartości średniej określonej dla każdego parametru.

Analiza wrażliwości probabilistycznej (PSA)

Analizę PSA można przeprowadzić w celu oszacowania wpływu niepewności wybranych wartości wejściowych modelu na wyniki modelowania. Podczas przeprowadzania PSA wykonuje się wiele iteracji PSA; za każdym razem symulowana jest nowa grupa pacjentów, przy użyciu nowego zestawu próbek odchyleń do wypełnienia danych wejściowych modelu. Wyniki modelowane w każdej iteracji są uśredniane w celu przedstawienia punktowych oszacowań.

Każda zmienna dostępna do uwzględnienia w PSA ma powiązaną zmienną wskaźnikową lub przełącznik w arkuszu *„Inputs”* lub *„Inputs 2”*, który pozwala określić, czy są one uwzględnione w PSA. Próbkowanie przeprowadza się w silniku symulacyjnym VBA. Z wyjątkiem współczynników równań CPRD, dane wejściowe modelu są próbkowane niezależnie (tj. nie modeluje się żadnych relacji między danymi wejściowymi) i wymagają określenia wartości średniej i błędu standardowego (SE) dla każdego parametru. Jeśli zostaną wybrane do uwzględnienia w PSA, wskaźniki przejścia z każdej klasy NYHA do innej oraz odsetek pacjentów w każdej klasie NYHA w punkcie odniesienia są próbkowane niezależnie i proporcjonalnie dostosowywane, aby ich suma wynosiła 1. Wartości użyteczności wyjściowej są pobierane przy użyciu wartości średniej i SE. Wszystkie pobierane wartości są pobierane z rozkładu beta.

Zmienność modelowana wokół każdego danych wejściowych zależy od przypisanego typu rozkładu: normalnego, beta, gamma lub logarytmicznego normalnego. Rozkłady normalne są zazwyczaj stosowane do modelowania danych wejściowych opisujących podstawowe cechy pacjentów, takie jak wiek. Wartości wybrane z rozkładu normalnego są symetrycznie rozłożone wokół średniej w kształcie dzwonu. Rozkłady beta ograniczają wartości próbkowane do przedziału od zera do jednego i dlatego są stosowane do modelowania danych wejściowych opisujących użyteczność i dekrementy użyteczności związaną ze zdrowiem, a także prawdopodobieństwa i proporcje. Rozkłady gamma i logarytmiczne normalne są stosowane do danych wejściowych dotyczących kosztów, gdzie odchylenia próbkowane są ograniczone do wartości nieujemnych.

Jeśli zostaną wybrane do uwzględnienia w PSA, współczynniki równań CPRD są pobierane z wielowymiarowych rozkładów normalnych i wymagają macierzy wariancji-kowariancji określonej dla każdego równania, oprócz średnich wartości współczynników. Próbkowanie przeprowadza się metodą dekompozycji Cholesky'ego. Nie opublikowano wystarczających danych, aby umożliwić zastosowanie tej metody do innych równań wykorzystywanych w modelu.

W VBA wykorzystywany jest strumień liczb losowych do generowania odchyleń próbkowania i kontrolowania procesu stochastycznego wykorzystywanego do symulacji zdarzeń. Określone przez użytkownika ziarno liczb losowych/generatora (ang. *random number seed*) są wykorzystywane do zainicjowania strumienia liczb losowych i umożliwienia replikacji analiz. Strumień liczb losowych jest inicjowany na początku każdej replikacji symulacji, przed próbkowaniem wartości wejściowych modelu i przed symulacją każdego pacjenta. Opcja kontroluje, czy każda symulowana kohorta pacjentów (jedna na replikację) jest inicjowana tym samym zestawem liczb losowych, czy nie; jeśli opcja ta jest włączona, gdy nie wybrano żadnych danych wejściowych modelu do próbkowania i/lub wszystkie SE są ustawione na zero, każda replikacja symulacji da identyczny wynik.

Deterministyczna analiza wrażliwości (DSA)

DSA może być przeprowadzona w celu zbadania wpływu poszczególnych wartości parametrów lub grup parametrów na wyniki opłacalności. Funkcja DSA modelu umożliwia użytkownikom automatyczne przeprowadzenie serii jednokierunkowych lub wielokierunkowych analiz wrażliwości.

Przechowywanie i ładowanie danych wejściowych modelu

Za każdym razem, gdy przeprowadzana jest symulacja, silnik modelu wykorzystuje dane wejściowe modelu z arkuszy „*Inputs*", „*Inputs 2*" i „*Potassium*", z sekcji oznaczonych jako „*Live data*". Wybory i dane wejściowe zdefiniowane w interfejsie użytkownika są przekazywane do jednego z tych arkuszy.

Arkusze „*Inputs*" i „*Potassium*" zawierają dane wejściowe modelu zdefiniowane przez modelowane ramię, natomiast arkusz „*Inputs 2*" zawiera dane wejściowe modelu niezależne od modelowanego ramienia. Arkusze „*Inputs*" i „*Potassium*" zawierają biblioteki danych wejściowych, składające się z profili danych wejściowych dla ramienia terapeutycznego i komparatora.

Sekcja „*Live data*" w arkuszu „*Potassium*" jest wypełniana za pomocą obliczeń arkusza, w oparciu o dane zawarte w odpowiedniej bibliotece danych wejściowych oraz wybory dokonane dla profilu K^+ w interfejsie użytkownika w odniesieniu do komparatora i wykorzystania profilu K^+ zdefiniowanego przez użytkownika. Sekcja „*Live data*" w arkuszu „*Inputs*" jest wypełniana za pomocą VBA, gdy model jest uruchamiany z „*Front End*", w oparciu o wybór komparatora. Model może być uruchamiany bezpośrednio z arkusza „*Inputs*", pomijając ten proces ładowania danych wejściowych. Funkcja umożliwia użytkownikom testowanie tymczasowych wartości wejściowych bez aktualizowania danych biblioteki danych wejściowych w arkuszu „*Inputs*".

14.2 Modelowanie stężenia potasu

14.2.1 Podejście do modelowania wahań stężenia potasu

Wprowadzenie

Profile stężenia K^+ specyficzne dla badania klinicznego, leczenia i pacjenta są wykorzystywane do modelowania wahań stężeń K^+ w czasie. Dla każdego pacjenta nowa wartość stężenia K^+ jest próbkowana w każdym modelowanym cyklu przy użyciu modelu efektów mieszanych, ze względów opisanych w następnym rozdziale. Pozwala to pacjentom

na podążanie za unikalnym profilem stężenia K^+, z losowymi wahaniami wokół średniej zależnej od czasu.

Po rozpoczęciu leczenia profile stężenia K^+ są modelowane w czterech fazach:

- faza ostra (dni 0-3);
- faza podostra - dni 4-14;
- dni 15-28;
- od dnia 29.

Umożliwia to wychwycenie przez parametry modelu efektów stałych zmian w uśrednionym dla kohorty średnim stężeniu K^+ w czasie, przy czym gradient obserwowany w dniach 0-3 reprezentuje efekt leczenia specyficzny dla leczenia. Parametry modelu efektów stałych są uzupełnione efektami losowymi, a dokładniej losowymi punktami przecięcia, dzięki czemu każdy pacjent może wykazywać profil stężenia K^+ systematycznie różniący się od przeciętnego poziomu w kohorcie pod względem jego średniego poziomu.

W fazie ostrej u każdego pacjenta wartość stężenia K^+ jest próbkowana codziennie. Po fazie ostrej każdy pacjent ma wartość stężenia K^+ próbkowaną jednorazowo w każdym cyklu. Szczegółowy opis modeli efektów losowych znajduje się w następnym rozdziale, ale podsumowując, próbkowane wartości w każdym okresie są uzyskiwane jako suma trzech składników:

- uśrednione dla kohorty średnie stężenie K^+ w tym okresie, uzyskane z dostarczonych przez użytkownika współczynników efektów stałych związanych z globalnym trendem czasowym;
- efekt losowy specyficzny dla pacjenta, uzyskany jako wygenerowany losowo z rozkładu normalnego o średniej 0 i odchyleniu standardowym określonym przez użytkownika;
- efekt losowy specyficzny dla pomiaru, uzyskany jako wygenerowany losowo z rozkładu normalnego o średniej 0 i odchyleniu standardowym określonym przez użytkownika.

Uśrednione dla kohorty średnie stężenie K^+ jest wspólne dla wszystkich pacjentów w każdej z czterech faz. Losowy punkt przecięcia jest specyficzny dla pacjenta i jest aktualizowany na początku każdej fazy, tak aby wartość dla każdego pacjenta była stała między dniami/cyklami w fazie ostrej i podostrej. Efekt losowy specyficzny dla pomiaru jest aktualizowany dla każdego pacjenta za każdym razem, gdy pobierana jest próbka.

Zestaw zdefiniowanych wartości został oszacowany na podstawie modeli wyszkolonych na indywidualnych danych pacjentów z badań ZS-004 i ZS-005.

Poniższe rozdziały zawierają dalsze szczegółowe informacje na temat modeli efektów mieszanych oraz opracowywania modeli szacowanych przy użyciu danych z badania ZS w celu zapewnienia określonych wcześniej parametrów.

14.2.2 Wprowadzenie do modeli efektów mieszanych

Potrzeba efektów losowych

Modele efektów mieszanych lub modele wielopoziomowe zostały wykorzystane do wygenerowania trajektorii K^+ w czasie. Podobnie jak w przypadku standardowych modeli

regresji liniowej, modele efektów mieszanych obejmują punkt przecięcia i zestaw współczynników regresji; parametry te reprezentują efekty stałe: oszacowania uśrednionych względem populacji zależności między stężeniem K^+ a czasem. Modele efektów mieszanych obejmują również parametry reprezentujące efekty losowe; zakłada się, że parametry te są realizowanymi wartościami z rozkładu populacji i reprezentują raczej efekty specyficzne dla pacjenta niż uśrednione dla populacji.

Wykorzystanie efektów losowych w połączeniu z efektami stałymi, zamiast użycia samych efektów stałych, do kontrolowania nieobserwowanej heterogeniczności jest preferowane w porównaniu ze stosowaniem efektów stałych z kilku powodów. Po pierwsze, pacjenci uczestniczący w badaniach SZC stanowią próbę pacjentów z szerszej populacji docelowej, a zatem poziomy (pacjenci) kategorialnej zmiennej objaśniającej użytej do modelowania efektu stałego nie byłyby wyczerpujące. Po drugie, użycie kategorialnej zmiennej objaśniającej wiązałoby się z oszacowaniem co najmniej tylu współczynników efektów stałych, ilu jest pacjentów w badaniach, zmniejszając stopnie swobody i zwiększając wariancję oszacowanych współczynników. Po trzecie, modelowanie zmienności na poziomie pacjenta w postaci efektów losowych spowoduje, że współczynniki regresji będą miały mniejszą wariancję niż te oszacowane przez uwzględnienie efektów stałych w modelu, jeśli efekty na poziomie pacjenta są nieskorelowane ze zmiennymi objaśniającymi w modelu (czas w badaniu) – co stanowi realistyczne założenie w tym przypadku.

Struktura modeli efektów mieszanych

Modele efektów mieszanych zastosowane do oszacowania trajektorii K^+ mają formę:

$$K_{ij}^{+} = (\alpha + \upsilon_i) + \sum_k (\beta_k + \gamma_{ik}) \times Czas_{ijk} + \varepsilon_{ij}$$

$$\upsilon_i \sim \mathrm{N}\left(0, \sigma_{\upsilon_i}^2\right); \quad \gamma_{ik} \sim \mathrm{N}\left(0, \sigma_{\gamma_{ik}}^2\right) \text{ dla każdego k}; \quad \varepsilon_{ij} \sim \mathrm{N}(0, \sigma_{\varepsilon_{ij}}^2)$$

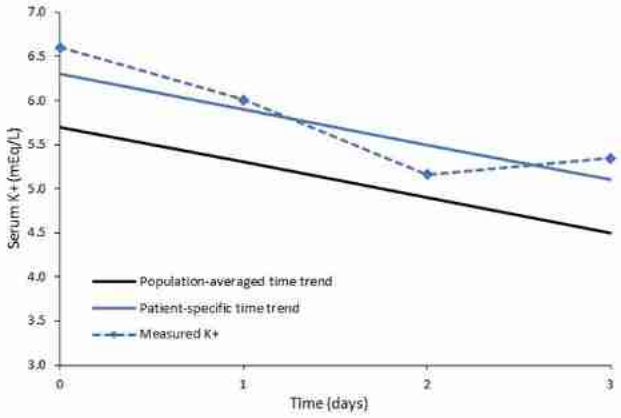
K_{ij}^{+} reprezentuje pomiar K^+ dla pacjenta i dokonany w czasie j; $Czas_{ijk}$ jest wskaźnikiem czasu specyfikacji k (objaśnienie w następnym rozdziale), reprezentującej czas pacjenta i w badaniu w momencie pomiaru j; α i β_k są, odpowiednio, stałymi współczynnikami punktów przecięcia i nachylenia, reprezentującymi uśrednione dla populacji początkowe stężenie K^+ i związek między K^+ i czasem w badaniu; υ_i i γ_{ik} to odpowiednio losowe punkty przecięcia i nachylenia, reprezentujące efekty specyficzne dla pacjenta i (co umożliwia zróżnicowanie poziomu i nachylenia trajektorii K^+ według pacjenta); i ε_{ij} jest losową wartością błędu dla pacjenta i w momencie pomiaru j, wychwytującą wszystko źródła zmienności K^+ niewyjaśnione w modelu.

Założono, że losowy termin błędu na poziomie pomiaru ε_{ij} ma rozkład normalny ze średnią 0 i stałą wariancją $\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2$. Podobnie jak ε_{ij}, υ_i i γ_{ik} parametrami błędu ze stałą wariancją odpowiednio dla poziomu pacjentów $\sigma_{\upsilon_i}^2$ i $\sigma_{\gamma_{ik}}^2$; te wariancje na poziomie pacjentów należy oszacować w modelu aby otrzymać oszacowania losowych efektów, w przeciwieństwie do α i β_k będących globalnymi współczynnikami do oszacowania w celu dostarczenia oszacowań efektów stałych. Całkowita wariancja w K^+ względem uśrednionego dla populacji trendu czasowego jest równa sumie poszczególnych składników wariancji na poziomie pomiaru i pacjenta, $\sigma^2 = \sigma_{\upsilon_i}^2 + \sum_k \sigma_{\gamma_{ik}}^2 + \sigma_{\varepsilon_{ij}}^2$. Wszystkie pozostałe wartości są

równe: większe wartości $\sigma_{v_i}^2$ zwiększą rozrzut średnich wartości dla poszczególnych pacjentów wokół globalnego trendu czasowego; większe wartości $\sigma_{\gamma_{ik}}^2$ zwiększą rozrzut nachyleń trendów czasowych dla poszczególnych pacjentów; a większe wartości $\sigma_{\gamma_{ik}}^2$ zwiększą rozrzut zmierzonych wartości K^+ wokół trendów czasowych dla poszczególnych pacjentów.

Aby zademonstrować działanie modelu efektów mieszanych, na poniższym rysunku przedstawiono trajektorie K^+ w ostrej fazie hiperkaliemii po leczeniu, dla hipotetycznego pacjenta wylosowanego z hipotetycznej populacji (nieoszacowanej na podstawie obserwowanych danych z badania SZC). Ten ilustracyjny model obejmuje liniowy trend czasowy (efekt stały) i specyficzny dla pacjenta punkt przecięcia (efekt losowy). Na początku badania (dzień 0) uśrednione dla populacji stężenie K^+ wynosiło α=5,7 mEq/L i spadało w uśrednionym dla populacji tempie β=-0,4 mEq/L dziennie przez kolejne trzy dni (czarna linia). Ze względu na heterogeniczność między pacjentami, konkretny uczestnik wylosowany z populacji miał średnie stężenie K^+ u=0,6 mEq / l - wyższe niż średnia populacyjna przy każdym pomiarze (niebieska linia ciągła). Ponadto, ze względu na zmienność między pomiarami, zmierzone stężenie K^+ tego pacjenta wahało się wokół jego trendu średniego czasu zgodnie z $\sigma_{\varepsilon_{ij}}^2$=0,08 mEq/L (niebieska linia przerywana).

Ryc. 26. Przykład modelu efektów mieszanych.



14.2.3 Modele stężenia K^+ oszacowane na podstawie danych z badania ZS

Wygenerowanie symulowanych trajektorii stężenia K^+ uzyskano dla następujących subpopulacji poprzez dopasowanie modeli efektów mieszanych do danych z badań ZS-004 i ZS-005:

Według badania:

- ZS-004;
- ZS-005;
- ZS-004 i ZS-005 łącznie;

Według ramienia:

- Leczeni ZS;
- Otrzymujący placebo;
- Oba ramiona łącznie (tylko faza ostra);

Według fazy:

- Faza ostra (dni badania 0–3);
- Faza podostra (dni badania – od 4), następnie rozdzielone jako:
  - Dni badania 4–14;
  - Dni badania 15–28;
  - Dni badania - od 29.

W tabelach od Tab. 92 do Tab. 95 podsumowano oszacowane parametry efektów stałych i losowych dla każdej subpopulacji. Szczegółowy opis procesu rozwoju w celu uzyskania tych specyfikacji modelu oraz uzasadnienie ich użycia znajduje się w następnym rozdziale. W skrócie, tabele od Tab. 92 do Tab. 95 przedstawiają osiem modeli efektów mieszanych, które były dopasowywane do danych z badania, obejmujących cztery kombinacje ramion/badań, zarówno w fazie ostrej, jak i podostrej. W odniesieniu do efektów stałych, trajektorie K^+ w fazie ostrej modelowano jako ciągłe trendy czasowe, podczas gdy faza podostra była dalej dezagregowana, a trajektorie K^+ modelowano jako funkcje krokowe. W odniesieniu do efektów losowych, każdy model obejmował losowy punkt przecięcia na poziomie pacjenta i parametr błędu na poziomie pomiaru; losowe spadki nie zostały uwzględnione w żadnym z modeli.

Należy zauważyć, że ekstrapolacje przy użyciu parametrów podsumowanych w Tab. 92 do Tab. 95 nie powinny być dokonywane poza wsparciem obserwowanych danych, na podstawie których oszacowano parametry; tj. 365 dni badania dla ramienia ZS-005, ale tylko 40 dni badania dla ramienia leczenia ZS-004 (121 pomiarów K^+ wśród 70 pacjentów wykonano po 28 dniu badania dla tej grupy) i 52 dni badania dla ramienia placebo ZS-004 (90 pomiarów K^+ wśród 54 pacjentów wykonano po 28 dniu badania dla tej grupy).

Tab. 92. Ramię placebo, badanie ZS-004: średnie stężenie K^+ (mEq/L) oszacowane w oparciu o modele efektów mieszanych.

Parametr	Model 1	Model 2		
	Dni 0-3	Dni 4-14	Dni 15-28	Dni 29-52*
Szacowane współczynniki dla efektów stałych				
Punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Czas (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szacowane odchylenia standardowe dla efektów losowych				
Punkt przecięcia na poziomie pacjenta	[redacted]	[redacted]		
Reszty na poziomie pomiaru	[redacted]	[redacted]		
Łącznie	[redacted]	[redacted]		
Wartości przedstawione do 3 DP; w modelu można wykorzystać większą trafność; *Ekstrapolacji przy użyciu tych parametrów nie należy dokonywać poza wsparciem obserwowanych danych, na podstawie których oszacowano parametry, czyli 52 dni badania dla ramienia placebo ZS-004				

Tab. 93. Ramię leczenia SZC, badanie ZS-004: średnie stężenie K^+ (mEq/L) oszacowane na podstawie modeli efektów mieszanych.

Parametr	Model 1	Model 2		
	Dni 0-3	Dni 4-14	Dni 15-28	Dni 29-365
Szacowane współczynniki dla efektów stałych				
Punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]		[redacted]
Czas (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szacowane odchylenia standardowe dla efektów losowych				
Punkt przecięcia na poziomie pacjenta	[redacted]	[redacted]		
Reszty na poziomie pomiaru	[redacted]	[redacted]		
Łącznie	[redacted]	[redacted]		
Wartości przedstawione do 3 DP; w modelu można wykorzystać większą trafność; *Ekstrapolacji przy użyciu tych parametrów nie należy dokonywać poza wsparciem obserwowanych danych, na podstawie których oszacowano parametry, czyli 40 dni badania dla ramienia leczenia ZS-004				

Tab. 94. Ramię leczenia SZC, badanie ZS-005: średnie stężenia K^+ (mEq/L) oszacowane w modelach efektów mieszanych.

Parametr	Model 1	Model 2		
	Dni 0-3	Dni 4-14	Dni 15-28	Dni 29-365
Szacowane współczynniki dla efektów stałych				
Punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]		[redacted]
Czas (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szacowane odchylenia standardowe dla efektów losowych				
Punkt przecięcia na poziomie pacjenta	[redacted]	[redacted]		
Reszty na poziomie pomiaru	[redacted]	[redacted]		
Łącznie	[redacted]	[redacted]		
Wartości przedstawione do 3 DP; w modelu można wykorzystać większą trafność.				

Tab. 95. Ramię leczenia SZC, połączone badania ZS-004 i ZS-005: średnie stężenia K^+ (mEq/L) oszacowane w modelach efektów mieszanych.

Parametr	Model 1	Model 2		
	Dni 0-3	Dni 4-14	Dni 15-28	Dni 29-365
Szacowane współczynniki dla efektów stałych				
Punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]		[redacted]
Czas (dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szacowane odchylenia standardowe dla efektów losowych				
Punkt przecięcia na poziomie pacjenta	[redacted]	[redacted]		
Reszty na poziomie pomiaru	[redacted]	[redacted]		
Łącznie	[redacted]	[redacted]		

Parametr	Model 1	Model 2		
	Dni 0-3	Dni 4-14	Dni 15-28	Dni 29-365
Wartości przedstawione do 3 DP; w modelu można wykorzystać większą trafność.				

Opracowano dwa dodatkowe zestawy oszacowań dla fazy ostrej: jeden łączący ramiona placebo i leczenia ZS-004, a drugi łączący ramiona z obu badań. Ich oszacowania podsumowano w Tab. 95 i są one dostępne dla użytkownika jako wstępnie zdefiniowane wartości parametrów w modelu kosztów-efektywności.

Tab. 96. Faza ostra, połączenie ramion i badań: średnie stężenia K^+ (mEq/L) oszacowane w modelach efektów mieszanych.

Parametr	Model 1	Model 2
	Obydwa ramiona, ZS-004	Ramiona z obu badań
Punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
Czas (dni)	[redacted]	[redacted]
Punkt przecięcia na poziomie pacjenta	[redacted]	[redacted]
Reszty na poziomie pomiaru	[redacted]	[redacted]
Łącznie	[redacted]	[redacted]

14.2.4 Przegląd procesu opracowywania modelu

Przygotowanie danych

W celu przygotowania danych z badania klinicznego przed modelowaniem podjęto następujące kroki:

- w przypadku, gdy u pacjenta wykonano więcej niż jeden pomiar stężenia K^+ w danym dniu, stężenie K^+ dla tego dnia oszacowano jako średnią z pomiarów;
- pacjenci bez przewlekłej choroby nerek (CKD) lub choroby wieńcowej serca (CHD) w wywiadzie na początku fazy ostrej (w każdym z badań ZS-004 i ZS-005) zostali usunięci z próby;
- pomiary K^+ wykonane podczas badania ZS-004/E zostały usunięte;
- usunięto cały czas obserwacji po ostrej fazie u pacjentów otrzymujących 15 g SZC w dowolnym momencie badań.

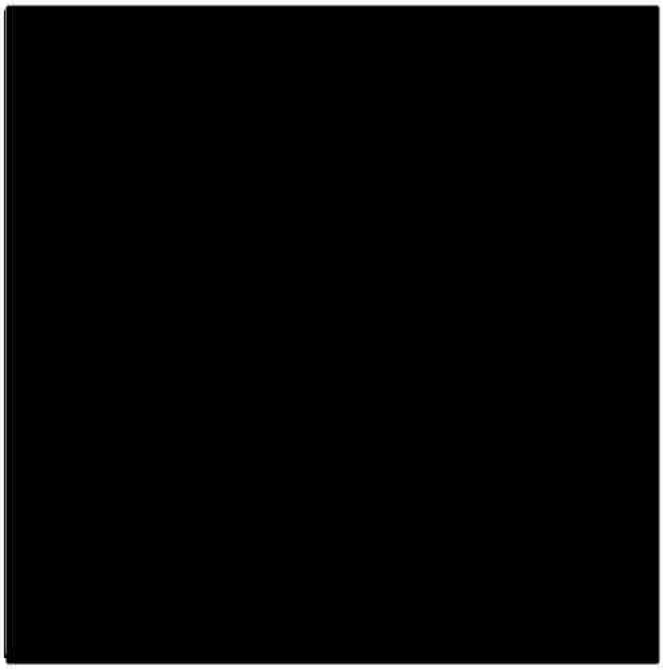
Strategia modelowania

Zestaw wygładzonych wykresów rozrzutu stężenia K^+ w czasie został opracowany w celu ukierunkowania podejścia do modelowania (rysunki poniżej). Wygładzanie przeprowadzono przy użyciu metody LOWESS (rozpiętość=0,5). W fazie ostrej (dni badania 0-3), w której wszyscy pacjenci biorą udział w badaniach z hiperkaliemią na początku badania i otrzymują taką samą dawkę SZC aż do osiągnięcia normokaliemii, K^+ wydaje się wykazywać podobny liniowy trend spadkowy w czasie pomiędzy różnymi ramionami i badaniami. Faza po ostrej fazie (dni badania 4-365) została podzielona na dwa podokresy: Cykl 1 po ostrej fazie (dni badania 4-28) i Cykl 2+ (dni badania 29-365). Celem segmentacji danych w ten sposób było uwzględnienie okresu przejściowego, w którym pacjenci przechodzą od końca ostrej fazy do poziomu K^+ w stanie stacjonarnym. Występuje wzrost K^+ w Cyklu 1, zwłaszcza wśród

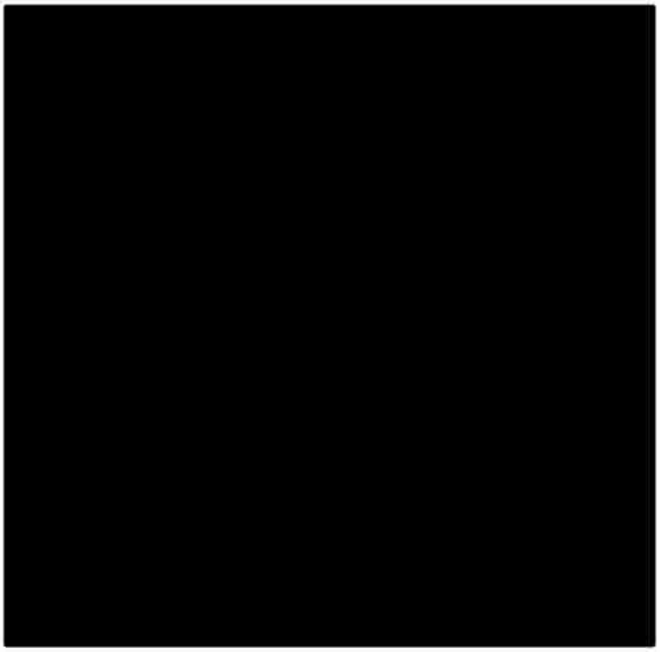
pacjentów w ramieniu placebo ZS-004 w pierwszej połowie okresu, w którym K^+ wzrasta powyżej progu hiperkaliemii 5,0 mEq /l. K^+ jest względnie stabilny w okresie Cyklu 2+ dla pacjentów leczonych SZC w badaniu ZS-005 (było zbyt mało obserwacji w tym okresie, aby uzyskać solidne wygładzone szacunki dla pacjentów w badaniu ZS-004). Wygładzone szacunki wykazują bardzo łagodny trend spadkowy w czasie, ale jest to klinicznie nieistotne (bardzo mała ogólna zmiana średniego stężenia K^+ w zakresie normokaliemii) i może odzwierciedlać wzorce przerywania badania z powodu hiperkaliemii w miarę postępu okresu obserwacji.

Biorąc pod uwagę wyniki opisane powyżej, stężenia K^+ nie zostały zamodelowane jako spadkowy liniowy trend czasowy w fazie ostrej (dni 0-3), ale jako seria ciągłych średnich poziomów (tj. funkcja krokowa) po ostrej fazie (dni 4-365). Na podstawie empirycznych trendów czasowych zaobserwowanych na rysunkach oszacowano jeden zestaw "kroków" w cyklu przejściowym (dni 4-28), podczas gdy drugi krok obejmował całą pozostałą część czasu obserwacji (dni 29-365). Podejście to zostało przyjęte częściowo ze względu na stacjonarny charakter średniego stężenia K^+ w fazie po ostrej, ale także w celu odzwierciedlenia metodologii symulacji w modelu efektywności kosztowej, do którego dane wejściowe stanowią modele K^+. W modelu począwszy od 4 dnia, pobieranie próbek K^+ odbywa się cyklicznie przez 28 dni, a nie codziennie, więc wszelka dodatkowa dokładność, która może wynikać z zastosowania ciągłego, a nie kategorialnego podejścia do modelowania trendu czasowego w modelach K^+, zostałaby utracona podczas procesu pobierania próbek.

Ryc. 24. Wykres punktowy zmiany stężenia K^+ w czasie z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość 0,5), faza ostra (dni 0-3).



Ryc. 25. Wykres punktowy zmiany stężenia K^+ w czasie z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość= 0,5), pierwszy cykl fazy podostrej (dni 4-28).



Ryc. 26. Wykres punktowy zmiany stężenia K^+ w czasie z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość=0,5), cykle 2+ fazy podostrej (dni 29-365).



Trend wzrostowy K^+ przedstawiony na Ryc. 25 jest nieliniowy, szczególnie w odniesieniu do ramienia placebo ZS-004, gdzie średnia K^+ wzrastała szybciej w pierwszej połowie okresu. Cykl 1 został zatem dalej rozdzielony na dni 4-14 i 15-28, a okres *przejściowy* określono empirycznie, obliczając kryterium informacyjne Akaikego (AIC) dla różnych funkcji krokowych w dopasowywanych modelach efektów mieszanych. Wyniki tej analizy przedstawiono w poniżej.

Tab. 97. Wartości AIC wynikające z różnych funkcji krokowych w fazie podostrej.

Ramię, badanie	Punkty przecięcia w średnim poziomie K^+ (zmiana w krokach)			
	Brak	Dzień 14	Dzień 28	Dzień 14 oraz 28
Placebo, ZS-004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-004	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-005	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Modele obejmowały losowy punkt przecięcia w celu uwzględnienia korelacji w obrębie jednego pacjenta; AIC obliczono przy użyciu modeli oszacowanych przy użyciu pełnego, a nie ograniczonego maksymalnego prawdopodobieństwa.

AIC został zminimalizowany poprzez uwzględnienie punktu przerwania w dniu 14 dla ramienia placebo ZS-004, tak aby *faza przejściowa* została zdefiniowana jako dni 4-14, a pozostała część cyklu 1. (dni 15-28) i cykl 2+ (dni 29-52) miała wspólną średnią. W przypadku ramienia leczenia ZS, AIC został zminimalizowany poprzez uwzględnienie punktu przerwania nie w dniu 28 w badaniu ZS-005, ale zarówno w dniu 14, jak i 28 w badaniu ZS-004. W obu badaniach zastosowano jednak pojedynczy punkt przerwania w 28 dniu, ponieważ: wartości AIC były bardzo zbliżone między tymi dwiema specyfikacjami dla ZS-004; ZS-005 ma większą liczebność próby i dlatego ma większą wagę dowodów między tymi dwoma badaniami; a podczas modelowania danych ZS-004 przy użyciu dwóch punktów przerwania, dwa kroki w uśrednionej populacją średniej K^+ były indywidualnie klinicznie nieistotne (+0,06 mEq/L między dniami 14 i 15 oraz +0,11 mEq/L między dniami 28 i 29). *Faza przejściowa* została zatem zdefiniowana jako dni 4-28 dla ramienia leczenia ZS w obu badaniach, z oddzielnym średnim poziomem K^+ oszacowanym dla dni 29-365. Specyfikacja modelu leczenia ZS opartego na połączonych danych ZS-004 i ZS-005 była taka sama, jak przyjęta dla poszczególnych badań.

W oparciu o powyższe wyniki, ostateczną strategię modelowania można podsumować w następujący sposób:

- w fazie ostrej (dni 0-3) średnia wartość K^+ dla każdego ramienia/badania jest modelowana jako ciągły trend czasowy;
- w fazie podostrej (dni 4-365) średnia wartość K^+ dla każdego ramienia/badania jest modelowana w postaci kategorialnej jako seria sąsiednich kroków:
    - ramię placebo, ZS-004: jeden krok obejmujący dni 4-14, a drugi krok obejmujący dni 15-52;
    - ramię ZS, ZS-004 i ZS-005: jeden krok obejmujący dni 4-28, a drugi krok obejmujący dni 29-365.

Uśrednione dla populacji średnie stężenia K^+ wynikające z tych modeli przedstawiono poniżej dla każdego ramienia/badania w fazie ostrej i podostrej.

Ryc. 27. Uśrednione dla populacji średnie poziomy K^+ otrzymane z ostatecznych modeli efektów mieszanych w czasie fazy ostrej.



Ryc. 28. Uśrednione dla populacji średnie poziomy K^+ otrzymane z ostatecznych modeli efektów mieszanych w fazie podostrej.



Decyzja o nieuwzględnianiu losowych nachyleń w modelach

Parametry dla losowych nachyleń w czasie nie zostały uwzględnione w modelach efektów mieszanych. Oznacza to, że trajektorie K^+ dla poszczególnych pacjentów mają średnie poziomy, które mogą być powyżej lub poniżej uśrednionego dla populacji trendu czasowego, ale trajektorie dla wszystkich pacjentów mają wspólne nachylenie.

Losowe parametry nachylenia eksplorowano podczas opracowywania modelu (Tab. 98). Ich włączenie spowodowało zmniejszenie AIC dla wszystkich ośmiu modeli w porównaniu z modelami zawierającymi losowe punkty przecięcia jako jedyny losowy efekt, co wskazuje, że oszacowanie dodatkowego parametru wariancji spowodowało poprawę jakości dopasowania. Jednak losowe nachylenia miały stosunkowo niskie szacowane wariancje, spośród których największa w ośmiu modelach wynosiła 0,078 mEq/L, a zatem zostały pominięte w modelach efektów mieszanych.

Tab. 98. Zmiana w AIC wynikająca z uwzględnienia losowego nachylenia w modelach efektów mieszanych.

Faza	Ramię	Badanie	Δ AIC*	Wariancja RS (% całości)
Ostra	Placebo	ZS-004	[redacted]	[redacted]
	ZS	ZS-004	[redacted]	[redacted]
		ZS-005	[redacted]	[redacted]
		Połączone	[redacted]	[redacted]
Podostra	Placebo	ZS-004	[redacted]	[redacted]
	ZS	ZS-004	[redacted]	[redacted]
		ZS-005	[redacted]	[redacted]
		Połączone	[redacted]	[redacted]

*Podaje zmianę AIC po dodaniu losowego nachylenia do modelu zawierającego losowy punkt przecięcia jako jedyny efekt losowy; wartości ujemne wskazują, że AIC zmniejszył się po dodaniu losowego nachylenia; AIC zostały obliczone przy użyciu modeli oszacowanych przy użyciu pełnego, a nie ograniczonego maksymalnego prawdopodobieństwa

Testowanie innych zmiennych o stałych efektach w modelach

Oprócz trendu czasowego, rozważano włączenie do modeli szeregu innych zmiennych o stałych efektach, które działałyby jak zmienne kontrolne (wszystkie na początku badania): wiek, płeć, obecność cukrzycy (tak/nie), stosowanie RAASi (tak/nie), kohorta (tylko CKD / tylko CHD / CKD i CHD). Przy każdorazowym uwzględnieniu punktu przecięcia i zmiennej trendu czasowego, do danych z badania dopasowywano wszystkie możliwe modele obejmujące wszystkie 33 kombinacje zmiennych towarzyszących. Następnie oceniono dwa wskaźniki wydajności: AIC obliczony na pełnej próbie; oraz błąd średniokwadratowy (MSE) obliczony przez uśrednienie indywidualnych MSE uzyskanych podczas pięciokrotnej walidacji krzyżowej. Wyniki dla fazy ostrej i podostrej przedstawiono odpowiednio w Tab. 99 i Tab. 100.

Podczas gdy włączenie dodatkowych współzmiennych skutkuje zmniejszeniem AIC - a tym samym poprawą dobroci dopasowania do obserwowanych danych - dla kilku modeli, większość poprawy dopasowania uzyskuje się poprzez uwzględnienie trendu czasowego bez dalszej korekty. Co więcej, po uwzględnieniu trendu czasowego w modelach, żadna kombinacja innych rozważanych współzmiennych nie skutkuje znacznie mniejszym MSE; te dodatkowe zmienne nie przyczyniają się zatem do mocy predykcyjnej poza próbą, poza trendem czasowym. Na podstawie tych wyników modele efektów mieszanych obejmują tylko trend czasowy i stałe/losowe punkty przecięcia, bez dalszej korekty dla wyjściowych zmiennych towarzyszących.

Tab. 99. Faza ostra: porównanie efektywności modelu dla różnych kombinacji efektów stałych.

Ramię, badanie	Model	Efekty stałe	AIC*	MSE (mEq/L) (95% CI)†
Placebo, ZS-004	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
Placebo, ZS-004	Czasowy	Punkt przecięcia + czas	[redacted]	[redacted]
Placebo, ZS-004	Najniższy MSE			

Ramię, badanie	Model	Efekty stałe	AIC*	MSE (mEq/L) (95% CI)†
Placebo, ZS-004	Najniższy AIC			
ZS, ZS-004	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-004	Czasowy	Punkt przecięcia+ czas	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-004	Najniższy MSE	Punkt przecięcia+ czas + płeć + kohorta	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-004	Najniższy AIC			
ZS, ZS-005	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-005	Czasowy	Punkt przecięcia+ czas	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-005	Najniższy MSE	Punkt przecięcia+ czas + wiek + kohorta	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-005	Najniższy AIC	Punkt przecięcia+ czas + kohorta	[redacted]	[redacted]
ZS, połączone	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
ZS, połączone	Czasowy	Punkt przecięcia+ czas	[redacted]	[redacted]
ZS, połączone	Najniższy MSE	Punkt przecięcia+ czas + kohorta	[redacted]	[redacted]
ZS, połączone	Najniższy AIC			

* AIC obliczono przy użyciu modeli oszacowanych z pełnym, a nie ograniczonym maksymalnym prawdopodobieństwem; † MSE obliczono przez uśrednienie indywidualnych MSE otrzymanych podczas pięciokrotnej walidacji krzyżowej; 95% przedziały ufności obliczono jako MSE ± 1,96 x błąd standardowy

Tab. 100. Faza podostra: porównanie efektywności modelu dla różnych kombinacji efektów stałych.

Ramię, badanie	Model	Efekty stałe	AIC*	MSE (mEq/L) (95% CI)†
Placebo, ZS-004	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
Placebo, ZS-004	Czasowy	Punkt przecięcia+ czas	[redacted]	[redacted]
Placebo, ZS-004	Najniższy MSE	Punkt przecięcia+ czas + płeć	[redacted]	[redacted]
Placebo, ZS-004	Najniższy AIC			
ZS, ZS-004	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-004	Czasowy	Punkt przecięcia+ czas	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-004	Najniższy MSE			
ZS, ZS-004	Najniższy AIC	Punkt przecięcia+ czas + wiek	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-005	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-005	Czasowy	Punkt przecięcia+ czas	[redacted]	[redacted]

Ramię, badanie	Model	Efekty stałe	AIC*	MSE (mEq/L) (95% CI)†
ZS, ZS-005	Najniższy MSE	Punkt przecięcia+ czas + wiek + płeć	[redacted]	[redacted]
ZS, ZS-005	Najniższy AIC			
ZS, połączone	Zerowy	Tylko punkt przecięcia	[redacted]	[redacted]
ZS, połączone	Czasowy	Punkt przecięcia+ czas	[redacted]	[redacted]
ZS, połączone	Najniższy MSE	Punkt przecięcia+ czas + wiek	[redacted]	[redacted]
ZS, połączone	Najniższy AIC	Punkt przecięcia+ czas + wiek + płeć	[redacted]	[redacted]

* AIC obliczono przy użyciu modeli oszacowanych z pełnym, a nie ograniczonym maksymalnym prawdopodobieństwem; † MSE obliczono przez uśrednienie indywidualnych MSE otrzymanych podczas pięciokrotnej walidacji krzyżowej; 95% przedziały ufności obliczono jako MSE ± 1,96 x błąd standardowy.

Ocena stosowności łączenia badań

W czasie korzystania ze zdefiniowanych profili stężenia K^+ dla pacjentów leczonych ZS w fazie podostrej, użytkownik ma możliwość wyboru wartości parametrów odnoszących się indywidualnie do badań ZS-004 i ZS-005 lub zestawu wartości parametrów odnoszących się do połączonych danych z obu badań. Podczas szacowania tego drugiego zestawu wartości parametrów, dane z badań ZS-004 i ZS-005 zostały połączone w oparciu o to, że nie zaobserwowano statystycznie istotnych różnic w początkowej charakterystyce pacjentów między tymi dwoma badaniami (Tab. 101). W związku z tym nie dokonano korekty ze względu na systematyczne różnice w projektach badań, badanych populacjach lub wyjściowych zmiennych towarzyszących (w tym średnich stężeń K^+).

Tab. 101. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach ZS-004 i ZS-005.

Zmienna wyjściowa	Statystyki	Badanie ZS-004	Badanie ZS-005	P-wartość
Wiek (lata)	Średnia (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Potas w surowicy (mEq/L)	Średnia (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
eGFR (ml/min/1,37m^2)	Średnia (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Płeć: mężczyzna	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rasa: biała	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Użycie RAASi: tak	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CKD w wywiadzie	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
CHD w wywiadzie	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cukrzyca w wywiadzie	N (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Z porównywanych populacji wykluczono pacjentów bez historii CKD lub CHD na początku badania oraz pacjentów przyjmujących dawkę 15 g ZS na dowolnym etapie badania.

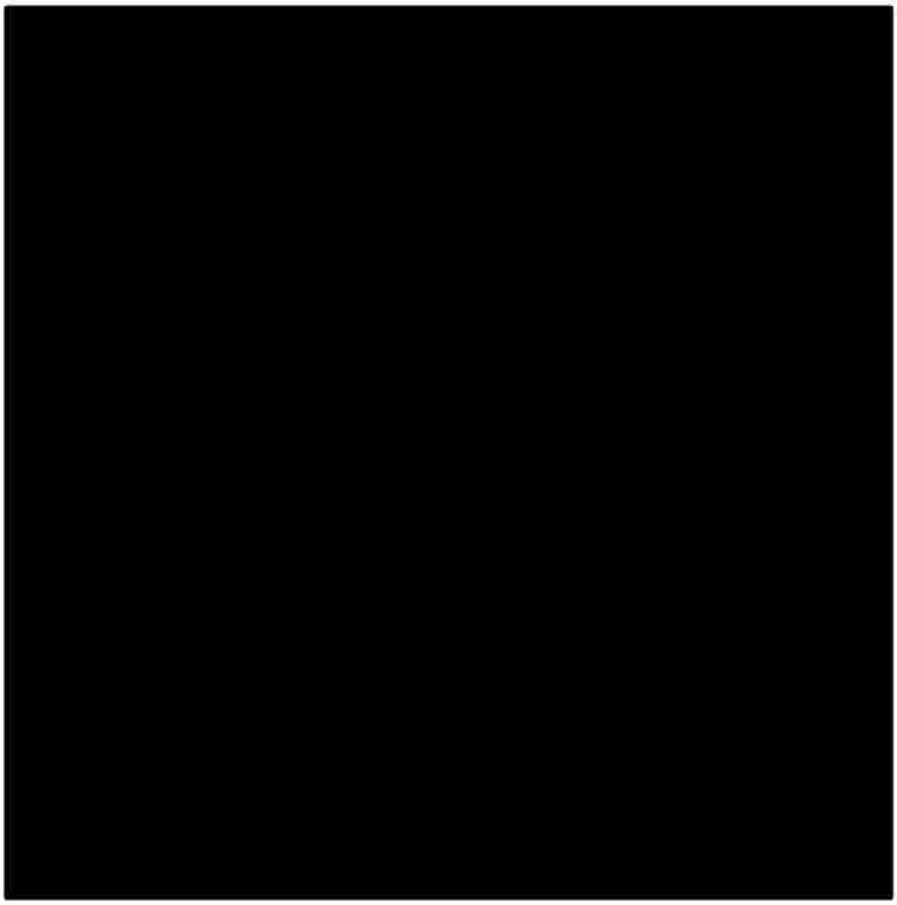
14.2.5 Ocena i walidacja modelu

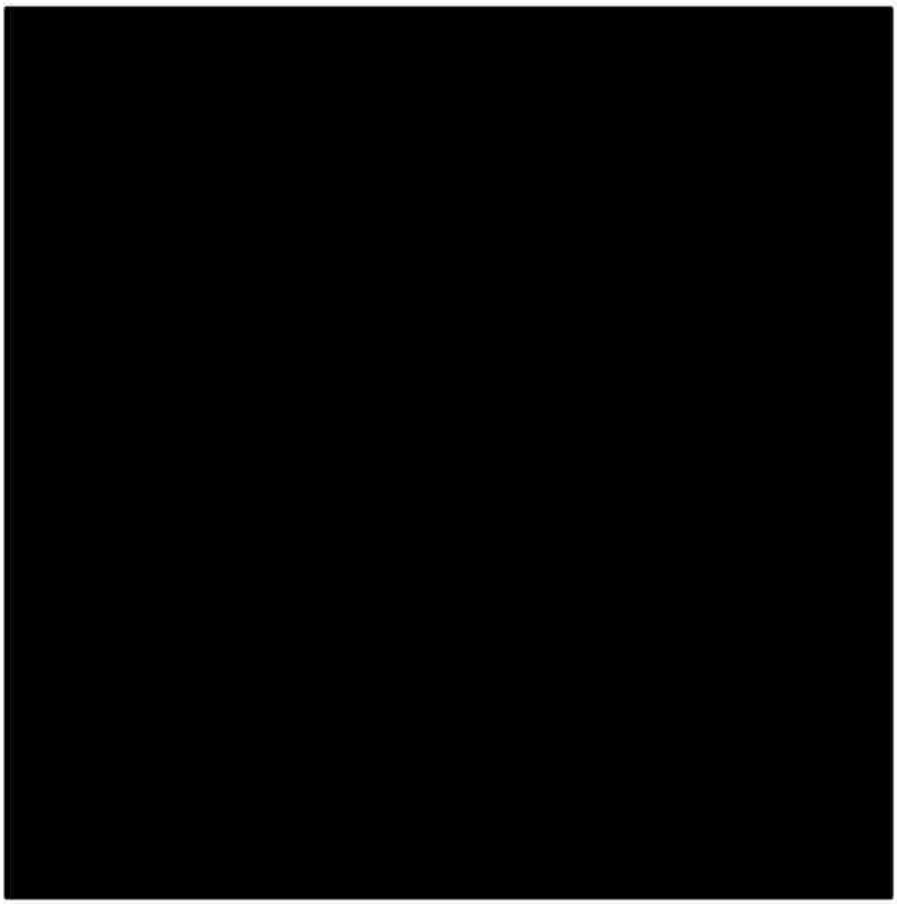
Analiza rezydualna

Na Ryc. 29 przedstawiono reszty na poziomie pomiaru z modeli efektów mieszanych; lewy i prawy panel odnoszą się odpowiednio do fazy ostrej (dni badania 0-3) i podostrej (od 4 dnia badania). Zgodnie z oczekiwaniami, reszty są zorientowane wokół średniej 0, a ponieważ są uporządkowane według indeksu pacjenta, ogólny brak grupowania między kolejnymi wartościami wskazuje na losowy punkt przecięcia skutecznie uwzględniający korelację w obrębie danego pacjenta.

Na kolejnym rysunku przedstawiono te same reszty na poziomie pomiaru, ale uporządkowane według dnia badania. Wykresy zostały ponadto wygładzone przy użyciu metody LOWESS. Brak systematycznego trendu wzrostowego lub spadkowego w resztach wskazuje, że wybrane podejście do modelowania trajektorii K + (przy użyciu ciągłego wskaźnika czasu w fazie ostrej i funkcji krokowej w fazie podostrej) odpowiednio oddaje trend czasowy. Ponadto nie ma dowodów na systematyczną zmianę zróżnicowania reszt w okresie badania; stanowi to uzasadnienie dla założenia homoscedastyczności (tj. stałej w czasie wariancji składnika losowego w modelu) w czasie trwania fazy podostrej, a następnie zastosowania pojedynczego zestawu oszacowań wariancji.

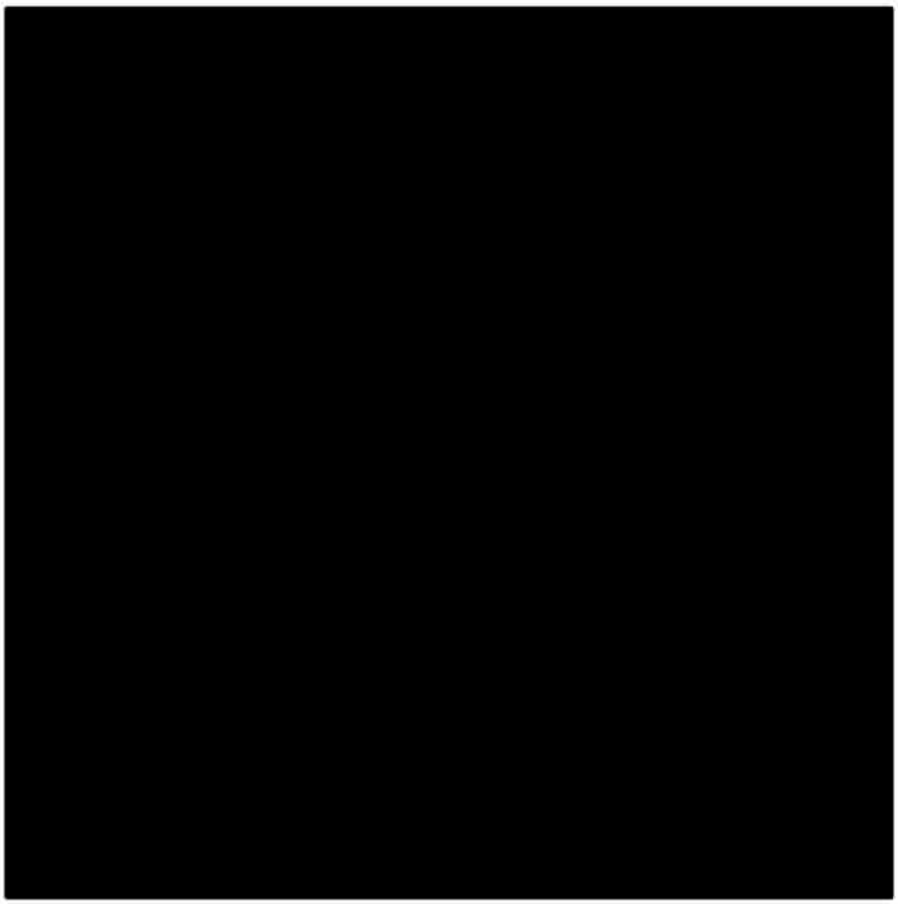
Ryc. 29. Reszty z modeli na poziomie pomiaru uporządkowane według indeksu pacjenta.





Ryc. 30. Reszty z modeli na poziomie pomiaru z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość=0,5), uporządkowane według dnia.





Walidacja przewidywanej liczby zdarzeń hiperkaliemii po próbkowaniu

Aby przeprowadzić walidację modeli efektów mieszanych i późniejszej procedury próbkowania, przeprowadzono symulację doświadczeń 1000 pacjentów przy użyciu dopasowanych modeli efektów mieszanych.

Dla każdego pacjenta symulowano dwie trajektorie zgodnie z dopasowanymi modelami efektów mieszanych: otrzymanie placebo w badaniu ZS-004 i leczenie ZS w badaniu ZS-004 lub ZS-005. Dla każdej z 2000 symulowanych trajektorii pobrano jedną wartość K^+ w każdym 28-dniowym cyklu; 1000 trajektorii ZS obejmowało cykle 2-12 (te eksponowane na możliwość wystąpienia hiperkaliemii w modelu kosztów-efektywności), podczas gdy 1000 trajektorii placebo pochodziło tylko z cyklu 2 (w celu uniknięcia ekstrapolacji poza wsparcie obserwowanych danych z badań). Symulowane trajektorie zostały następnie porównane ze wszystkimi obserwowanymi pomiarami K^+ z badań ZS-004 (ramię placebo), ZS-004 i ZS-005 w tych samych okresach.

W Tab. 102 podsumowano wyniki dopasowywania modeli efektów mieszanych do kombinacji danych obserwowanych i symulowanych. Zmienna w postaci wskaźnika danych obserwowanych/symulowanych została uwzględniona w modelach jako efekt stały, podczas gdy zmienność na poziomie pacjenta (wynikająca z obserwacji/symulacji wielu pomiarów na pacjenta) była kontrolowana przy użyciu losowego punktu przecięcia. Wskaźnik danych obserwowanych/symulowanych nie był statystycznie istotny na poziomie 5% w żadnym z modeli, co sugeruje, że dane są zgodne z hipotezą zerową o braku systematycznej różnicy w stężeniach K^+ między obserwowanymi i symulowanymi trajektoriami.

Tab. 102. Dane wyjściowe otrzymane z modeli efektów mieszanych zastosowane do walidacji symulowanych stężeń K^+.

Ramię, leczenie	P-wartość związana z danymi symulowanymi vs obserwowane
Placebo, ZS-004	[redacted]
Leczenie ZS, połączenie ZS-004 I ZS-005	[redacted]

Modele obejmowały efekty losowe w celu uwzględnienia korelacji w obrębie danego pacjenta.

Ponieważ głównym zastosowaniem modeli efektów mieszanych K^+ w modelu kosztów-efektywności jest symulacja przypadków hiperkaliemii, opisany powyżej proces walidacji powtórzono po przekształceniu poziomów K^+ w zestaw zmiennych binarnych (zdefiniowanych jako K^+ ≥5,0 mEq/L, K^+ ≥5,5 mEq/L lub K^+ ≥6,0 mEq/L). Symulowane i obserwowane przypadki hiperkaliemii porównano następnie za pomocą testów Chi-kwadrat skorygowanych o grupowanie (klastrowanie), zgodnie z metodologią Donnera 1989. Jak pokazano w Tab. 103, wskaźnik danych obserwowanych/symulowanych nie był statystycznie istotny na poziomie 5% w żadnym z porównań, co sugeruje, że dane są zgodne z hipotezą zerową o braku systematycznej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia hiperkaliemii między obserwowanymi i symulowanymi trajektoriami.

Tab. 103. Dane wyjściowe z testów Chi kwadrat dostosowane do grupowania, użyte do walidacji symulowanych wystąpień hiperkaliemii (zdefiniowane jako K^+≥5,0 mEq/L, K^+ ≥5,5 mEq/L lub K^+ ≥6,0 mEq/L).

Ramię, badanie	P-wartość związana z danymi symulowanymi vs dane obserwowane		
	≥5,0 mEq/L	≥5,5 mEq/L	≥6,0 mEq/L
Placebo, ZS-004	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leczenie SZC, ZS-004 i ZS-005	[redacted]	[redacted]	[redacted]

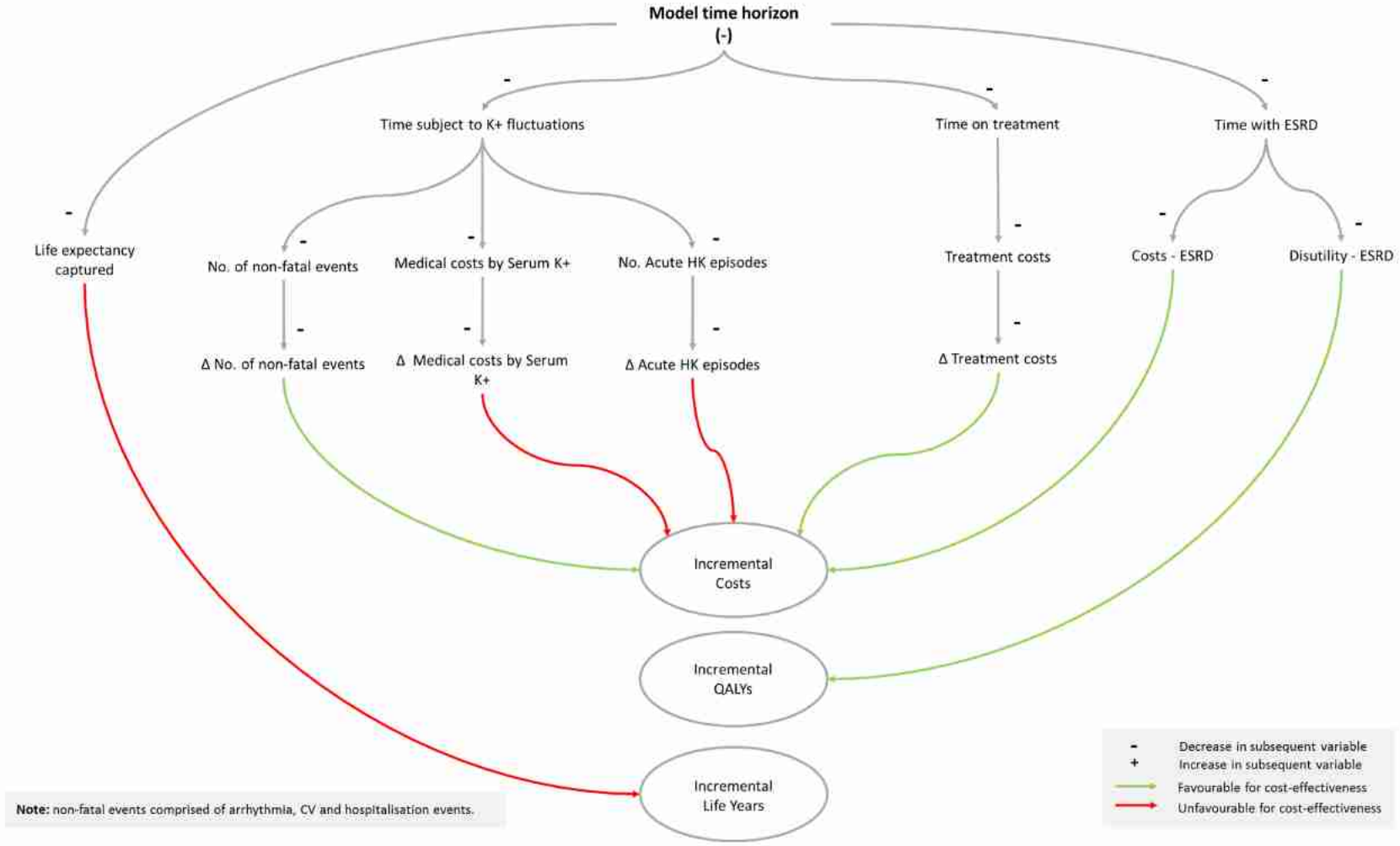
Testy Chi kwadrat skorygowane o korelację w obrębie danego pacjenta metodą opisaną w publikacji Donner 1989.

14.3 Diagramy

Na poniższych rysunkach przedstawiono serię diagramów przepływu, które mają na celu zilustrowanie wpływu zmian parametrów modelu na modelowane wyniki i szacowany wskaźnik ICUR.

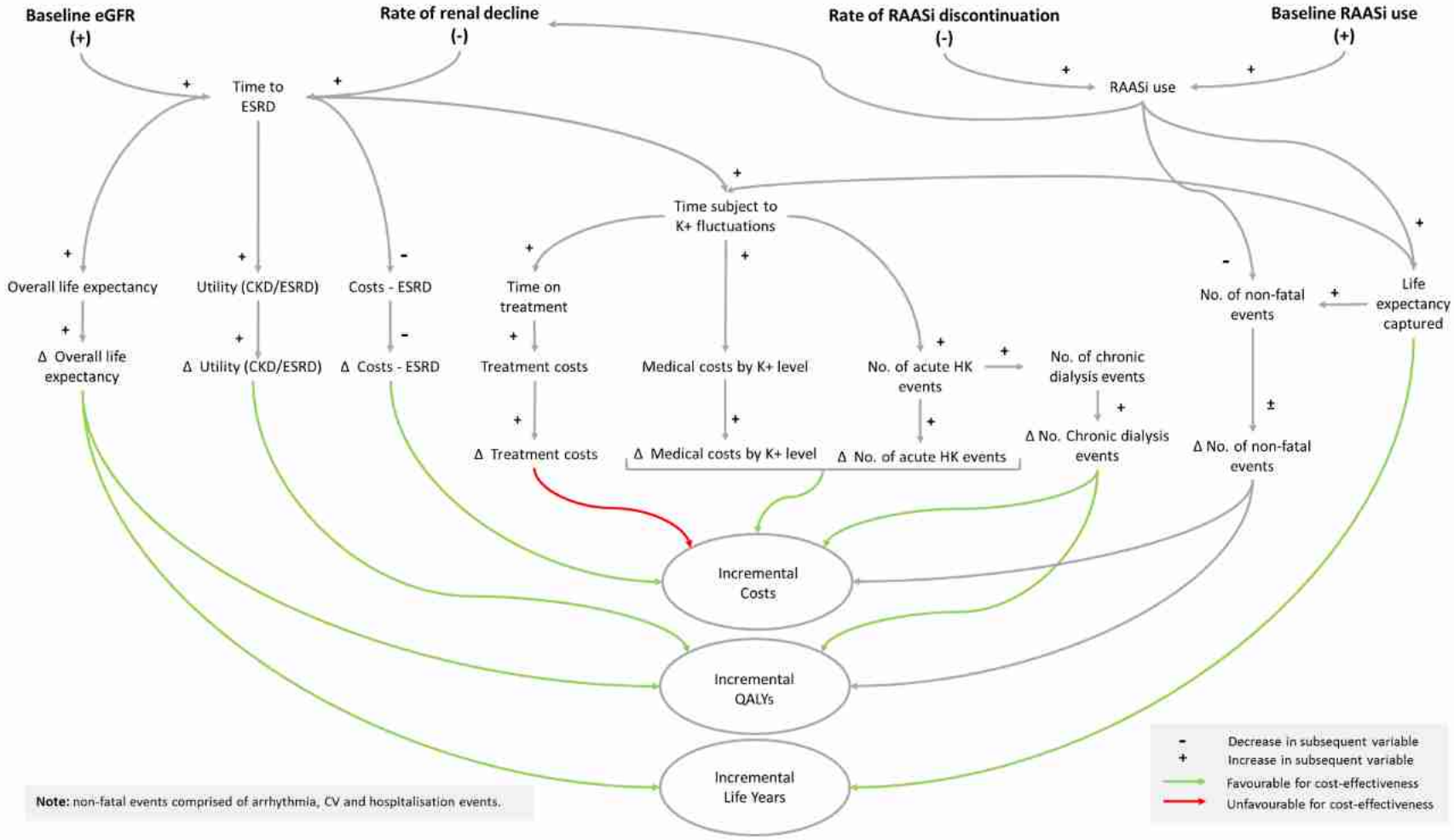
Należy zauważyć, że wykresy te przedstawiają potencjalne zmiany w modelowanych wynikach w wyniku zmian kluczowych danych wejściowych modelu; nie są one wyczerpujące i nie przedstawiają wszystkich relacji zawartych w modelu.

Ryc. 31. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ skrócenia horyzontu czasowego na modelowane wyniki dla populacji pacjentów z PChN.



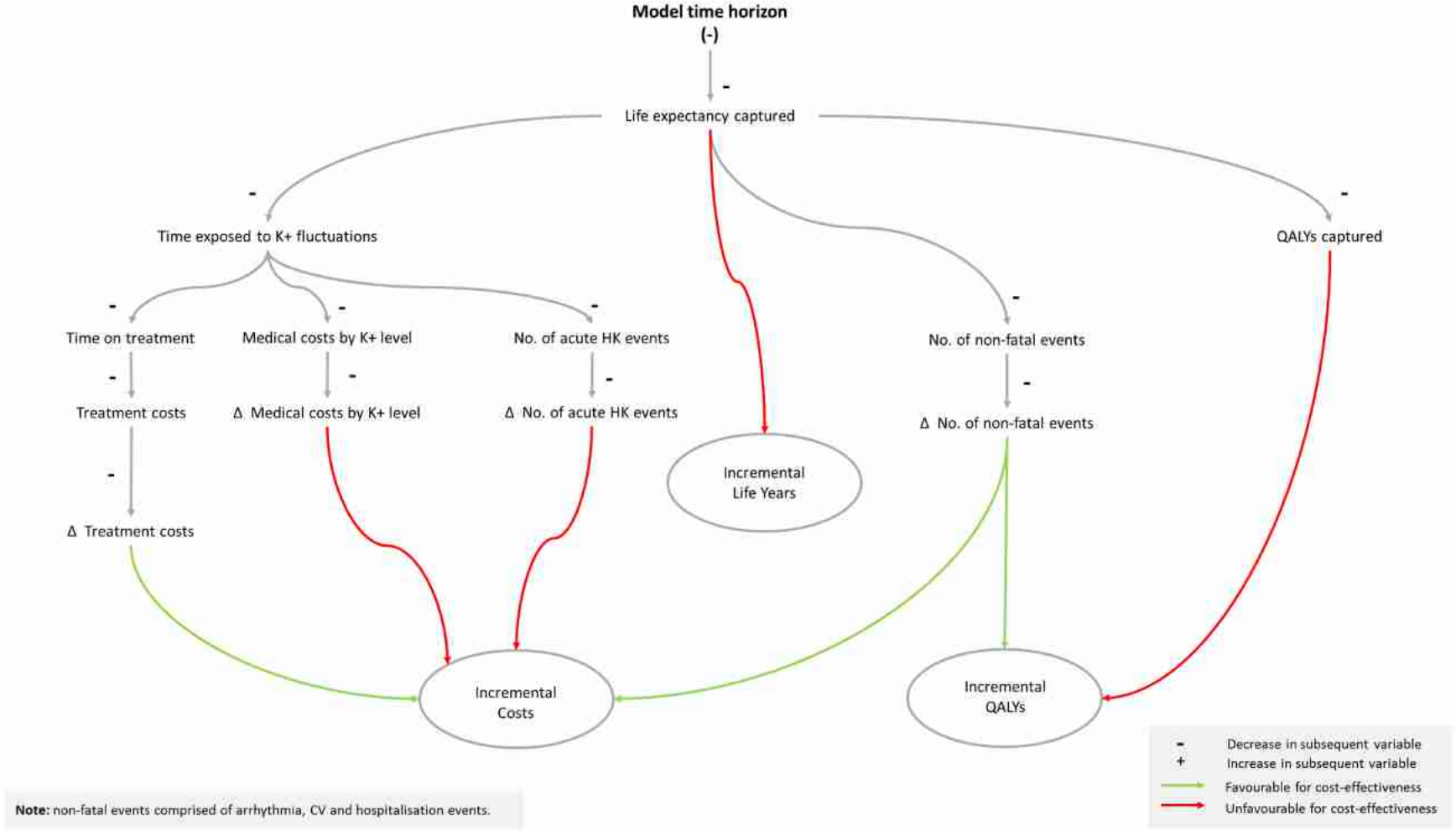
eGFR: szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ESRD: schyłkowa niewydolność nerek; HK: hiperkaliemia; QALY: rok życia skorygowany o jakość; RAASi: inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Ryc. 32. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ początkowego eGFR i stosowania RAASi oraz wskaźników pogorszenia czynności nerek i odstawienia RAASi na modelowane wyniki dla populacji z PChN.



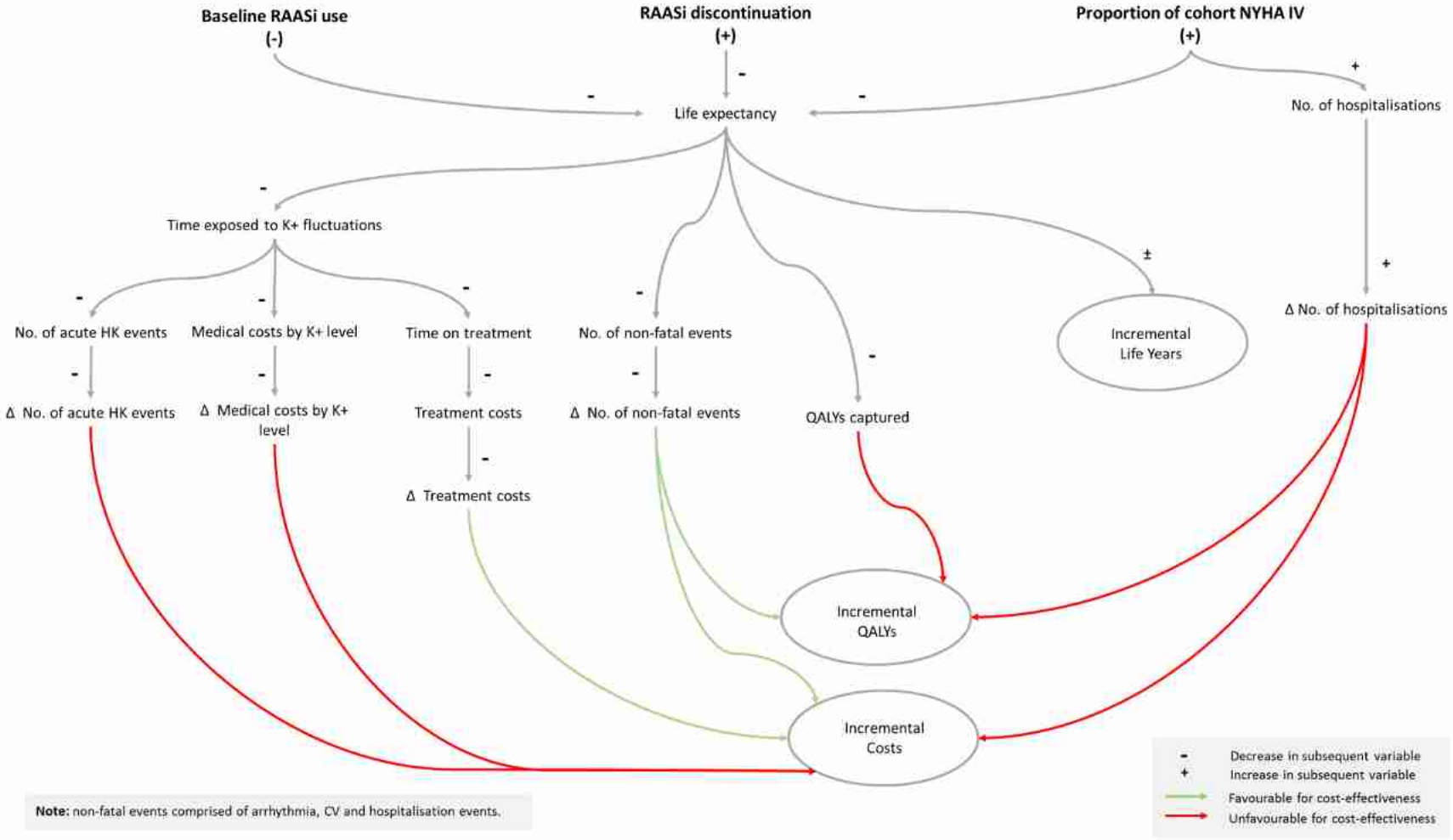
eGFR: szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; ESRD: schyłkowa niewydolność nerek; HK: hiperkaliemia; QALY: rok życia skorygowany o jakość; RAASi: inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron.

Ryc. 33. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ skrócenia horyzontu czasowego na modelowane wyniki dla populacji z HF.



HK: hiperkaliemia; QALY: rok życia skorygowany o jakość.

Ryc. 34. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ początkowego eGFR i stosowania RAASi oraz wskaźników pogorszenia czynności nerek i odstawienia RAASi na modelowane wyniki dla populacji pacjentów z HF.



HK: hiperkaliemia; QALY: rok życia skorygowany o jakość; RAASi: inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron. Uwaga: skrócenie oczekiwanej długości życia może zmniejszyć liczbę dodatkowych lat życia, jeśli przyczyna nie różni się między grupami (np. początkowe stosowanie RAASi); natomiast dodatkowe lata życia mogą wzrosnąć, jeśli czynniki różnią się między modelowanymi grupami

14.4 Równania ryzyk w modelu CPRD

Szacunki współczynników i macierze wariancji-kowariancji

Załączony plik Excel („Model_CPRD.xls") zawiera średnie szacunki współczynników i powiązane macierze wariancji-kowariancji dla równań CPRD opisanych w rozdziale 7.7.5.2.

Przykład zastosowania

Oczekiwane parametry dla zdarzenia MACE w populacji HF oblicza się poprzez: (1) pomnożenie wartości każdej zmiennej towarzyszącej w modelu wielowymiarowym przez związane z nią oszacowanie współczynnika; (2) zsumowanie tych wartości i logarytmu naturalnego czasu ekspozycji (tj. liczby lat pacjentów, dla których ma być przewidywany wskaźnik); (3) obliczenie wykładnika sumy. Powiązane prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia można wyprowadzić ze wskaźnika, jak pokazano poniżej każdej tabeli.

Tab. 104. Współzmienne równania CPRD i przykład oszacowania współczynników dla MACE w kohorcie chorych z HF.

Zmienna objaśniająca	Skrót	Szacunkowy współczynnik
Stała	Stała	[redacted]
Stężenie K^+ w surowicy: <3,5 mEq/l	K	[redacted]
K^+ w surowicy: ≥3,5, <4 mEq/l		[redacted]
K^+ w surowicy: ≥4, <4,5 mEq/l		[redacted]
K^+ w surowicy: ≥5, <5,5 mEq/l		[redacted]
K^+ w surowicy: ≥5,5, <6 mEq/l		[redacted]
K^+ w surowicy: ≥6 mEq/l		[redacted]
Wiek (lata)	wiek	[redacted]
Kobieta	kobieta	[redacted]
Czas od indeksu (dni)	czas	[redacted]
Historia MACE w punkcie początkowym: Tak	MACE	[redacted]
Historia nowotworów w momencie rozpoczęcia badania: Tak	tak	[redacted]
Historia PVD w momencie rozpoczęcia badania: Tak	PVD	[redacted]
Logarytm naturalny początkowej liczby białych krwinek (x109/l)	WBC	[redacted]
Przepisane leki moczopędne ± 3 miesiące od wartości początkowej: Tak	diuretyki	[redacted]
Przepisane beta-blokery ± 3 miesiące od punktu referencyjnego: Tak	beta-blokery	[redacted]

BMI: wskaźnik masy ciała; eGFR: szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; K^+: potas; MACE: poważne zdarzenia sercowe; PVD: choroba naczyń obwodowych; RAASi: inhibitor układu renina-angiotensyna-aldosteron; SE: błąd standardowy.

Wyznaczenie prawdopodobieństwa wystąpienia epizodu MACE w ciągu t lat w populacji pacjentów z HF

*Suma = ln(t) -3,1193 + (wiek * 0,0144) + (kobieta * -0,0775) + (czas trwania * -0,0005) + (MACE * 0,3100) + (nowotwór * 0,1475) + (PVD * 0,2741) + (ln[WBC] * 0,1856) + (diuretyk * 0,5274) + (beta-bloker * 0,2248)*

Jeśli K^+ < 3,5, to: *Suma = Suma + (1 * 0,1331)*

W przeciwnym razie, jeśli K^+ ≥3,5, <4, wówczas: *Suma = Suma + (1 * 0,1382)*

W przeciwnym razie, jeśli K^+ ≥4, <4,5, to: *Suma = Suma + (1 * 0,0701)*

W przeciwnym razie: *Suma = Suma*

Wskaźnik MACE dla okresu t lat wynosi: Wskaźnik zdarzeń w ciągu t lat = *exp(Suma)*

Prawdopodobieństwo wystąpienia MACE w ciągu t lat wynosi: Prawdopodobieństwo zdarzenia w ciągu t lat = *1 - exp(-wskaźnik zdarzeń)*

14.5 Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli zestawiono częstości występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniach ZS-005 i ZS-004/E u pacjentów otrzymujących *CZS*. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez Nasir 2014 u pacjentów otrzymujących *CPS* i *SPS* została podsumowana w Tab. 106.

Tab. 105. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniach ZS-005 i ZS-004/E.

	ZS-004/E						ZS-005			
Faza	**Ostra (dni 0-3)**		**Utrzymanie (dni 4-28)**		**Przedłużona (dni 28+)**		**Ostra (dni 0-3)**		**Przedłużona (dni 4+)**	
Liczba pacjentów	**258**		**152**		**123**		**751**		**746**	
	Procent	**SE**	**Procent**	**SE**	**Procent**	**SE**	**Procent**	**SE**	**Procent**	**SE**
Obrzęk	0,0	0,000	7,2	0,021	11,4	0,029	0,0	0,000	11,7	0,012
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	0	0,000	6,6	0,020	12,2	0,030	0,1	0,001	11,0	0,011
Zaparcia	0,8	0,005	2,6	0,013	5,7	0,021	0,3	0,002	6,4	0,009
Biegunka	1,2	0,007	1,3	0,009	3,3	0,016	0,3	0,002	4,4	0,008
Nudności	0,8	0,005	0,7	0,007	3,3	0,016	0,5	0,003	7,5	0,010
Hipomagnezemia	0,0	0,000	0,0	0,000	2,4	0,014	0,0	0,00	1,2	0,004
Anoreksja	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Wzdęcie brzucha	0,0	0,000	0,7	0,007	5,7	0,021	0,0	0,000	1,5	0,004
Niedokrwistość	0,0	0,000	2,0	0,011	4,9	0,019	0,0	0,000	5,9	0,009
Infekcja dróg moczowych	0	0,000	0,7	0,007	8,9	0,026	0,5	0,003	7,9	0,010

NR: nie podano; SE: błąd standardowy; Zdarzenia niepożądane uwzględniono, jeśli ich częstość wynosiła ≥5% w dowolnej grupie terapeutycznej. W przypadku braku danych dotyczących SE, obliczono je jako: SE(p) = sqrt[p * (1 - p) / n].

Tab. 106. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszona przez Nasir 2014.

	SPS		CPS		Ogółem	
Źródło	**Nasir 2014**		**Nasir 2014**		**Nasir 2014**	
Liczba pacjentów	**47**		**50**		**97**	
	Odsetek	**SE**	**Odsetek**	**SE**	**Odsetek**	**SE**
Obrzęk	8,51	0,041	6,00	0,034	7,22	0,026
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Zaparcia	17,02	0,055	12,00	0,046	14,43	0,036

	SPS		CPS		Ogółem	
Biegunka	0	0	2,00	0	1,03	0,010
Nudności	42,55	0,072	18,00	0,054	29,90	0,046
Hipomagnezemia	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Anoreksja	34,04	0,069	14,00	0,049	23,71	0,046
Wzdęcie brzucha	12,77	0,049	2,00	0,02	7,22	0,026
Niedokrwistość	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Infekcja dróg moczowych	NR	NR	NR	NR	NR	NR

NR: nie zgłoszono; SE: błąd standardowy; AE uwzględniono, jeśli odsetek wynosił ≥5% w dowolnej grupie terapeutycznej; W przypadku braku danych dotyczących SE, obliczono je jako: SE(p) = sqrt[p * (1 - p) / n].

14.6 Szacowanie wartości użyteczności

Poniżej zestawiono oszacowania użyteczności dla stanów zdrowia związanych z dializami.

Tab. 107. Użyteczności dla stanów zdrowia związanych z dializami.

	Odsetek	Źródło	Użyteczność (SE)	Źródło
Dializa otrzewnowa	0,128	BRN 2015	0,530	Lee 2005
Hemodializa	0,869	BRN 2015	0,440	Lee 2005
Średnia ważona			0,452 (0,045)	

Obliczenia dotyczące dekrementu użyteczności po zaprzestaniu stosowania SZC lub SoC przedstawiono w Tab. 108, dla stosowania przez trzy dni wyłącznie w przypadku wystąpienia ostrego HK.

Tab. 108. Dekrement użyteczności związany z przerwaniem leczenia - stosowany w modelu przez 3 dni.

AE	Odsetek kohorty	Dekrement	1 - (odsetek* dekrement)
Tabela referencyjna	Tab. 32. Odsetek kohorty doświadczającej zdarzeń podczas leczenia.	Tab. 35. Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.	
Obrzęk	0,060	-0,0375	0,998
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	0,000	-0,0375	1
Zaparcia	0,120	-0,07273	0,991
Biegunka	0,020	-0,010	1
Nudności	0,180	-0,04802	0,991
Hipomagnezemia	0,000	-0,009510	1
Anoreksja	0,140	-0,0368	-0,995
Hipokaliemia	0,000	-0,0370	1
Wynik			0,975
Dekrement			-0,025

14.7 Wartości wejściowe parametrów kosztowych

14.7.1 Dawkowanie

Koszty jednostkowe zostały wykorzystane do oszacowania kosztów schematów leczenia związanych ze stosowaniem preparatu SZC oraz standardowej opieki, zgodnie z następującymi schematami dawkowania.

W przypadku SZC schematy dawkowania są zgodne z tymi stosowanymi w badaniu klinicznym ZS-005. W fazie dostosowania dawki pacjenci otrzymują zalecaną dawkę 10 g trzy razy

dziennie przez 24–72 godziny doustnie w postaci zawiesiny w wodzie. W przypadku dalszego leczenia pacjenci mogą otrzymywać 5 g lub 10 g raz dziennie. Odsetek pacjentów otrzymujących określoną dawkę w danym momencie przyjęto na podstawie danych dotyczących pacjentów z badania ZS-005 (wszyscy pacjenci z PChN/HF lub bez). W przypadku fazy podtrzymującej przedstawiono dwie opcje rozkładu dawek (tj. odsetek pacjentów otrzymujących 5 g co drugi dzień lub 5 g i 10 g raz dziennie):

- Opcja A odzwierciedla analizę danych dotyczących pacjentów z badania ZS-005;
- Opcja B odzwierciedla dawkowanie ZS podczas badania ZS-004 wśród pacjentów, którzy wzięli udział w badaniu ZS-004E (tj. do 28 dni).

W ramieniu kontrolnym przyjęto, że płatnik nie ponosi żadnych kosztów (brak finansowania SPS/CPS w Polsce).

Tab. 109. Koszty jednostkowe SZC i SoC.

Jednostka	Koszt jednostkowy, PLN		Źródło
	wariant z RSS	wariant bez RSS	
SZC			
1 saszetka (5 g)	[redacted]	[redacted]	dane Wnioskodawcy, Obwieszczenie MZ
1 saszetka (10 g)	[redacted]	[redacted]	
SoC			
Brak aktywnego leczenia	0,00	0,00	Nie dotyczy

Tab. 110. Schematy dawkowania i koszt na cykl - SZC (dane Wnioskodawcy).

SZC	Rozkład pacjentów według schematów dawkowania			Źródło informacji o dawkowaniu
Korekta K^+ (jednorazowa)	**10 g trzy razy dziennie**	**10 g raz dziennie**	**5 g raz dziennie**	
Dzień 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-005- dane indywidualnych pacjentów
Dzień 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Dzień 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
Podtrzymanie (co 4 tygodnie)	**5 g co drugi dzień**	**5 g raz dziennie**	**10 g raz dziennie**	
Dzień 4 + (opcja A) - 28 dni/cykl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-005 - dane indywidualnych pacjentów
Dzień 4 + (opcja B) - 28 dni/cykl	[redacted]	[redacted]	[redacted]	ZS-004E CSR

14.7.2 Koszty związane ze stosowaniem RAASi

Tab. 111. Ważony roczny koszt terapii RAASi - terapia optymalna.

Substancja czynna*	Udział, %		Źródło	Średnia dawka dzienna, mg*	Koszt za mg, PLN		Źródło
	PChN	HF			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
ACEi							
Ramipril	46,0%	46,0%	Raport refundacyjny	10,00	0,0289	0,0717	Obwieszczenie MZ
Lizynopryl	4,6%	4,6%		27,50	0,0064	0,0358	
Perindopril	13,6%	13,6%		4,00	0,0304	0,1254	
Enalapril	1,7%	1,7%		40,00	0,0091	0,0241	
Lizynopryl + Hydrochlorotiazyd	1,6%	1,6%		22,50	0,0062	0,0208	
ARB							
Kandesartan	4,6%	4,6%	Raport refundacyjny	32,00	0,0325	0,0517	Obwieszczenie MZ
Losartan	0,2%	0,2%		150,00	0,0059	0,0105	
Walsartan	9,4%	9,4%		320,00	0,0045	0,0075	
Telmisartan	18,3%	18,3%		50,00	0,0068	0,0113	
MRA							
Eplerenon	16,4%	23,0%	Raport refundacyjny	50,00	0,0231	0,0359	Obwieszczenie MZ
Spironolakton	33,6%	47,0%		50,00	0,0189	0,0290	

* substancje czynne uwzględnione w modelu globalnym i finansowane ze środków publicznych w Polsce; **zgodnie z założeniami modelu globalnego.

Tab. 112. Ważony roczny koszt terapii RAASi - terapia suboptymalna.

Substancja czynna*	Udział, %			Źródło	Średnia dawka dzienna, mg*	Koszt za mg, PLN		Źródło
	PChN	HF	PChN + HF			Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
ACEi								
Ramipril	46,0%	46,0%	46,0%	Raport refundacyjny	5,99	0,0289	0,0717	Obwieszczenie MZ
Lizynopryl	4,6%	4,6%	4,6%		12,91	0,0064	0,0358	
Perindopril	13,6%	13,6%	13,6%		4,43	0,0304	0,1254	
Enalapril	1,7%	1,7%	1,7%		16,42	0,0091	0,0241	
Lizynopryl + Hydrochlorotiazyd	1,6%	1,6%	1,6%		17,99	0,0062	0,0208	
ARB								
Kandesartan	4,6%	4,6%	4,6%	Raport refundacyjny	10,06	0,0325	0,0517	Obwieszczenie MZ
Losartan	0,2%	0,2%	0,2%		68,28	0,0059	0,0105	
Walsartan	9,4%	9,4%	9,4%		109,09	0,0045	0,0075	
Telmisartan	18,3%	18,3%	18,3%		49,59	0,0068	0,0113	
MRA								
Eplerenon	9,9%	16,4%	9,9%	Raport refundacyjny	44,59	0,0231	0,0359	Obwieszczenie MZ
Spironolakton	20,1%	33,6%	20,1%		28,94	0,0189	0,0290	

*uwzględniono substancje czynne uwzględnione w modelu globalnym; **zgodnie z założeniami modelu globalnego.

14.7.3 Koszty stanów zdrowia i zdarzeń

Koszty stanów zdrowia związanych z przewleką chorobą nerek przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej dla Forxiga w przewlekłej chorobie nerek z 2023 r. (AE Forxiga CKD 2023).

W rocznym koszcie PChN w zależności od stadium uwzględniono następujące hospitalizacje i wizyty specjalistyczne:

- PChN 1, PChN 2 i PChN 3a – [redacted]
- PChN 3b – [redacted],
- PChN 4 - [redacted]
- PChN 5 (przed dializą) - [redacted].

Koszty odpowiednich procedur przypisano na podstawie Zarządzeń Prezesa NFZ (Zarządzenie Nr 60/2025/DSOZ Prezesa NFZ, Zarządzenie Nr 57/2025/DSOZ Prezesa NFZ).

W kosztach dializoterapii uwzględniono:

- koszt dostępu do dializy:
  - wykonanie dostępu naczyniowego - średnia ważona liczbą wystąpień (Statystyki NFZ) kosztów grup JGP Q51 (Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym z wykorzystaniem protez naczyniowych) i Q52 (Dostęp w leczeniu nerkozastępczym) na podstawie Zarządzenia Nr 57/2025/DSOZ;
  - wymiana dostępu naczyniowego - średnia ważona liczbą wystąpień (Statystki NFZ) kosztów grup JGP Q51 i Q52 na podstawie Zarządzenia Nr 57/2025/DSOZ – odsetek pacjentów wymagających wymiany przyjęto zgodnie z raportem prof. Gellerta (Gellert 2018) na 12,42%;
- roczny koszt dializ:
  - koszt hemodializy (3x/tydz. - 156 hemodializ rocznie [Gellert 2018]) i dializy otrzewnowej (codziennie) na podstawie Zarządzenia Nr 68/2025/DSOZ, zakładając udział w rynku na poziomie 95,5% i 4,5% na podstawie liczby pacjentów dializowanych metodą hemodializy i dializy otrzewnowej opublikowanych na portalu Zdrowe Dane NFZ za 2019 rok (NFZ PChN); pominięto koszty hemodiafiltracji oraz hemodializoterapii z zapewnieniem 24-godzinnego dyżuru ze względu na spodziewany znikomy udział w rynku;
  - koszt leków refundowanych w ramach programów lekowych B.39 Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów leczonych nerkozastępczo dializami zgodnie z danymi NFZ za 2024 rok (Uchwały Rady NFZ) oraz raportem prof. Gellerta (Gellert 2018) – 15% pacjentów;
  - koszt 1 porady nefrologicznej (Gellert 2018) – przyjęto wizytę specjalistyczną W13.
- jednorazowy koszt powikłań dializacyjnych; ważony według rodzaju:
  - koszt powikłań dializoterapii oszacowano na podstawie kosztu grupy JGP L81 (Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż.).

W kosztach przeszczepu nerki uwzględniono:

- jednorazowy koszt zabiegu przeszczepu

  - kwalifikację do przeszczepu i monitorowanie chorych zakwalifikowanych (procedury jednorazowe) na podstawie Zarządzenia Nr 46/2025/DSOZ (ambulatorium) oraz Zarządzenia Nr 32/2025/DSOZ (hospitalizacja), zakładając zgodnie z AE Levemir 2014, że chorzy kwalifikowani są głównie w trybie ambulatoryjnym (90%);
  - wstępną diagnostykę potencjalnego dawcy żywego zgodnie z Zarządzeniem Nr 32/2025/DSOZ – 6,8% przeszczepów zgodnie z danymi Poltransplant za 2024 r. (Poltransplant 2025);
  - procedurę przeszczepu - koszt grupy JGP L94 (Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.) na podstawie Zarządzenia Nr 57/2025/DSOZ;
  - leki i powikłania przeszczepu na podstawie AE Levemir 2014 z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS 2025a);
- roczny koszt utrzymania przeszczepu:
  - przyjęto jako monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki – Zarządzenie Nr 46/2025/DSOZ - założono 1 wizytę w miesiącu, przy czym pierwszy miesiąc finansowany jest przez grupę L94, zatem 11 wizyt w pierwszym roku.

Koszty niewydolności serca w poszczególnych klasach NYHA przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla Forxiga w niewydolności serca z 2024 r. (AE Forxiga HF 2024), tj. na podstawie wyników badania POLKARD opisującego stan na 2011 rok, przedstawionych w publikacji Czech 2013. Koszty zaktualizowano przy uwzględnieniu współczynników inflacji (GUS 2025a).

Koszty MACE oszacowano analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla Veltassa w leczeniu hiperkaliemii z 2023 r. (AE Veltassa 2023), tj. jako średnia ważona liczbą wystąpień (Statystyki NFZ) kosztów grup JGP E10 (OZW – diagnostyka inwazyjna), E11 (OZW - leczenie inwazyjne dwuetapowe > 3 dni), E12G (OZW - leczenie inwazyjne), E 15 (OZW - leczenie inwazyjne > 7 dni z pw), E16 (OZW > 69 r.ż. lub z pw), E17G (OZW - leczenie zachowawcze), E59 (Nagłe zatrzymanie krążenia), A48 (Kompleksowe leczenie udarów mózgu > 7 dni w oddziale udarowym), A49 (Udar mózgu - leczenie > 3 dni), A50 (Udar mózgu – leczenie), A46 (Przemijające niedokrwienie mózgu) i A47 (Przemijające niedokrwienie mózgu - rozszerzona diagnostyka) na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 57/2023/DSOZ.

Koszty hospitalizacji z powodu niewydolności serca (jednakowe koszty bez względu na analizowaną populację) oszacowano jako średnia ważona liczbą wystąpień (Statystyki NFZ) kosztów grup JGP E31 (Wszczepienie/ wymiana rozrusznika jednojamowego), E33 (Wszczepienie/ wymiana układu z funkcją resynchronizującą serca (CRT)), E34 (Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego), E47 (Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D), E50 (Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OIN0) i E53G (Niewydolność krążenia) na podstawie Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ.

Przy oszacowaniu kosztów zdarzeń związanych ze zmianą dawkowania RAASi uwzględniono wizyty specjalistyczne:

- odstawienie RAASi – 1 wizyta specjalistyczna W11;
- zmniejszenie dawki RAASi – 2 wizyty specjalistyczne W11;
- powrót do maksymalnego stosowania RAASi - 2 wizyty specjalistyczne W11.

14.7.4 Koszty związane z leczeniem epizodu ostrej hiperkaliemii

Tab. 113. Procedury przyjęte do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie	Procedura	Źródło
Łagodna hiperkaliemia	W11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Umiarkowana lub ciężka hiperkaliemia	K25	Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ

K25 - Zaburzenia wodno-elektrolitowe i zaburzenia odżywiania;

14.7.5 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Biorąc pod uwagę niską częstość występowania i ciężkość obserwowanych w badaniach klinicznych zdarzeń niepożądanych, przyjęto, że bez względu na zdarzenie niepożądane wymagane jest odbycie 2 wizyt specjalistycznych W11, z wyjątkiem pogorszenie niewydolności serca, dla którego przyjęto, ze pacjent wymaga hospitalizacji (rozliczanej w ramach procedury JGP E53G).

Tab. 114. Procedury przyjęte do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Procedura	Źródło
Obrzęk (ogólny i obwodowy)	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Pogorszenie nadciśnienia tętniczego	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Zaparcia	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Biegunka	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Nudności	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Hipomagnezemia	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Anoreksja	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Hipokaliemia	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Niedokrwistość	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Infekcja dróg moczowych	2xW11	Zarządzenie Prezesa NFZ 60/2025/DSOZ
Pogorszenie niewydolności serca	E53G	Zarządzenie Prezesa NFZ 57/2025/DSOZ

W11 - wizyta specjalistyczna; E53G - niewydolność krążenia.

14.8 Tablice trwania życia

Tab. 115. Tablice trwania życia w 2023 r. na podstawie danych GUS (GUS 2025).

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
0	0,00393	0,00298	51	0,00612	0,00224
1	0,00027	0,00024	52	0,00673	0,00247
2	0,00020	0,00018	53	0,00739	0,00272
3	0,00016	0,00014	54	0,00814	0,00301

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
4	0,00013	0,00011	55	0,00893	0,00332
5	0,00011	0,00008	56	0,00978	0,00369
6	0,00010	0,00007	57	0,01070	0,00410
7	0,00010	0,00006	58	0,01167	0,00455
8	0,00010	0,00006	59	0,01273	0,00506
9	0,00010	0,00007	60	0,01389	0,00563
10	0,00011	0,00007	61	0,01518	0,00628
11	0,00012	0,00008	62	0,01663	0,00699
12	0,00014	0,00010	63	0,01824	0,00777
13	0,00016	0,00012	64	0,01999	0,00861
14	0,00020	0,00014	65	0,02184	0,00950
15	0,00024	0,00016	66	0,02374	0,01046
16	0,00031	0,00019	67	0,02570	0,01146
17	0,00039	0,00022	68	0,02765	0,01257
18	0,00048	0,00024	69	0,02966	0,01377
19	0,00057	0,00025	70	0,03178	0,01514
20	0,00065	0,00026	71	0,03402	0,01669
21	0,00072	0,00026	72	0,03645	0,01843
22	0,00077	0,00025	73	0,03910	0,02039
23	0,00081	0,00025	74	0,04201	0,02261
24	0,00085	0,00025	75	0,04520	0,02508
25	0,00089	0,00025	76	0,04872	0,02785
26	0,00094	0,00026	77	0,05263	0,03093
27	0,00100	0,00027	78	0,05700	0,03440
28	0,00106	0,00029	79	0,06187	0,03829
29	0,00114	0,00032	80	0,06738	0,04275
30	0,00123	0,00035	81	0,07366	0,04789
31	0,00133	0,00038	82	0,08089	0,05392
32	0,00144	0,00042	83	0,08918	0,06100
33	0,00155	0,00046	84	0,09860	0,06927
34	0,00166	0,00051	85	0,10905	0,07873
35	0,00178	0,00056	86	0,12037	0,08936
36	0,00190	0,00061	87	0,13229	0,10100
37	0,00203	0,00066	88	0,14460	0,11346
38	0,00216	0,00072	89	0,15723	0,12668
39	0,00231	0,00077	90	0,17018	0,14068
40	0,00247	0,00084	91	0,18354	0,15545
41	0,00265	0,00091	92	0,19736	0,17105
42	0,00285	0,00099	93	0,21171	0,18751
43	0,00307	0,00107	94	0,22652	0,20475
44	0,00331	0,00118	95	0,24174	0,22266

Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu		Wiek	Prawdopodobieństwo zgonu	
	Mężczyźni	Kobiety		Mężczyźni	Kobiety
45	0,00359	0,00129	96	0,25729	0,24111
46	0,00390	0,00142	97	0,27311	0,25997
47	0,00425	0,00155	98	0,28911	0,27907
48	0,00465	0,00170	99	0,30519	0,29826
49	0,00508	0,00187	100	0,32127	0,31737
50	0,00557	0,00204	-	-	-

14.9 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia sodu cyrkonu cyklokrzemianem chorych z hiperkaliemią.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Wyszukiwania nie ograniczono do komparatora. W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia do 02 grudnia 2025 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [redacted] Kryteria włączenia i wykluczenia opisano w rozdziale 7.11.1.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. **Do 02 grudnia 2025 r. zidentyfikowano 4 publikacje spełniające rozszerzone kryteria włączenia do przeglądu.** Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono na Ryc. 35.

Tab. 116. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	283 810
#2	Cost allocation [mh]	2 020
#3	Cost-benefit analysis [mh]	99 584
#4	Cost control [mh]	34 646
#5	Cost savings [mh]	13 150
#6	Cost of illness [mh]	39 382
#7	Cost sharing [mh]	4 934
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	283 810
#9	sodium zirconium cyclosilicate [Supplementary Concept]	165

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	sodium zirconium cyclosilicate [tw]	310
#11	Lokelma [tw]	20
#12	#9 OR #10 OR #11	311
#13	hyperkalemia [MeSH Terms]	7 014
#14	hyperkalemia [tw]	12 031
#15	hyperpotassemia [tw]	156
#16	#13 OR #14 OR #15	12 094
#19	**#8 AND #12 AND #16**	**7**

Tab. 117. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	102 690
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	217 951
#3	'Cost of illness'/exp	22 914
#4	'Cost control'/exp	82 941
#5	'Cost minimization analysis'/exp	4 376
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	391 859
#7	'sodium zirconium cyclosilicate'/exp	760
#8	'sodium zirconium cyclosilicate'	799
#9	'Lokelma'	91
#10	#7 OR #8 OR #9	803
#11	'hyperkalemia'/exp	32 771
#12	'hyperkalemia'	35 190
#13	'hyperpotassemia'	225
#14	#11 OR #12 OR #13	35 274
#17	**#6 AND #10 AND #14**	**19**

Tab. 118. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 02.12.2025 r.

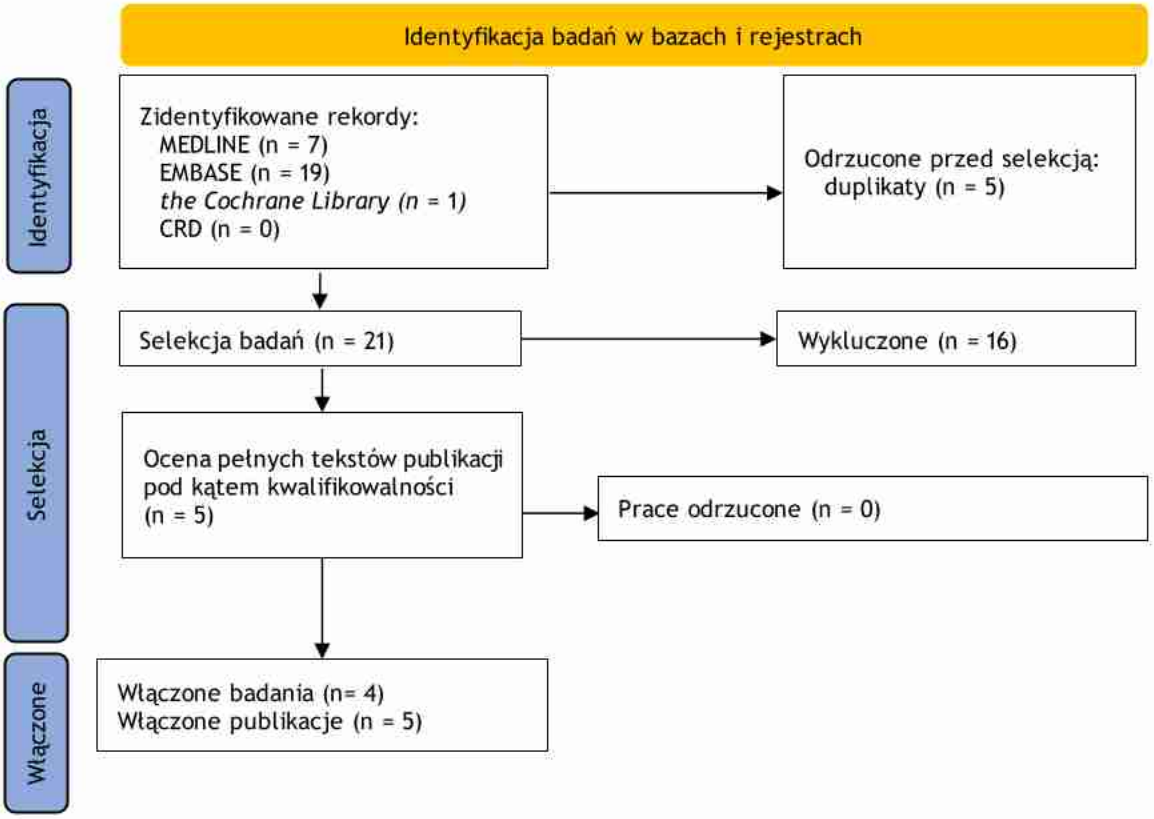
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	16 890
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	11 805
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	803
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	608
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	1 188
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	68
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	16 890
#8	sodium zirconium cyclosilicate	171
#9	Lokelma	30
#10	#8 OR #9	173

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#11	MeSH descriptor: [Hyperkalemia] explode all trees	376
#12	hyperkalemia	2 067
#13	hyperpotassemia	4
#14	#11 OR #12 OR #13	2 069
#15	**#7 AND #10 AND #14**	**1**

Tab. 119. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	sodium zirconium cyclosilicate	1
#2	cost*	24 376
#3	**#1 AND #2**	**0**

Ryc. 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią (diagram PRSIMA 2020).



Tab. 120. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Alcázar-Arroyo 2024	Alcázar-Arroyo, R., et al. Cost-effectiveness of sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease or heart failure in Spain. Nefrologia. 2024; 44(5): 709-720.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	Chay 2024	Chay, J., et al. Cost-effectiveness of sodium zirconium cyclosilicate for advanced chronic kidney patients in Singapore. Nephrology. 2024; 29(5): 278-287.
3	Kim 2022	Kim, K., et al. Cost effectiveness of sodium zirconium cyclosilicate for the treatment of hyperkalaemia in patients with CKD in Norway and Sweden." BMC Nephrology. 2022; 23(1).
4	Tian 2023	Publikacja pełnotekstowa Tian, L., et al. Cost-effectiveness analysis of sodium zirconium cyclosilicate for treating hyperkalemia among Chinese patients. Frontiers in public health. 2023; 11: 1196789. Abstrakt konferencyjny Tian, L., et al. EE484 Cost-Effectiveness Analysis of Sodium zirconium Cyclosilicate for Treating Hyperkalemia Among Chinese Patients." Value in Health. 2022; 25(12): S150-S151.

14.10 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia – PChN

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, „Jeżeli odnaleziony przegląd systematyczny użyteczności nie budzi wątpliwości metodologicznych (co do systematyczności wyszukiwania), jest aktualny (do 5 lat od momentu publikacji) i zawiera użyteczności dla stanów zdrowia wyróżnionych w modelu, można zaniechać dalszego wyszukiwania publikacji pierwotnych badań użyteczności." (AOTMiT 2016).

Zidentyfikowano analizę ekonomiczną dla patiromeru (AE Veltassa 2023), w której opublikowano przegląd systematyczny wartości użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z krajów europejskich. Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed) z data odcięcia 05 września 2023 r. Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań spełniających kryteria włączenia (Krishnan 2020, Cooper 2020, Elshahat 2020, Van Haalen 2020, Jesky 2016, Eriksson 2016, Neri 2012, Wyld 2012).

Zidentyfikowano również analizę ekonomiczną dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu (AE Lokelma 2024), w której zaktualizowano wyszukiwanie przeprowadzone w analizie ekonomicznej dla patiromeru w bazie PubMed (z datą odcięcia 24 czerwca 2024 r.). Do przeglądu włączono dodatkowo 5 badań spełniających kryteria włączenia (Fotheringham 2024, Okubo 2024, Phillips 2024, Takahashi 2024, Hernandez Alava 2023).

Zaktualizowano wyszukiwanie przeprowadzone analizie ekonomicznej dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w bazie PubMed (z datą odcięcia 02 grudnia 2025 r.) - strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 121.

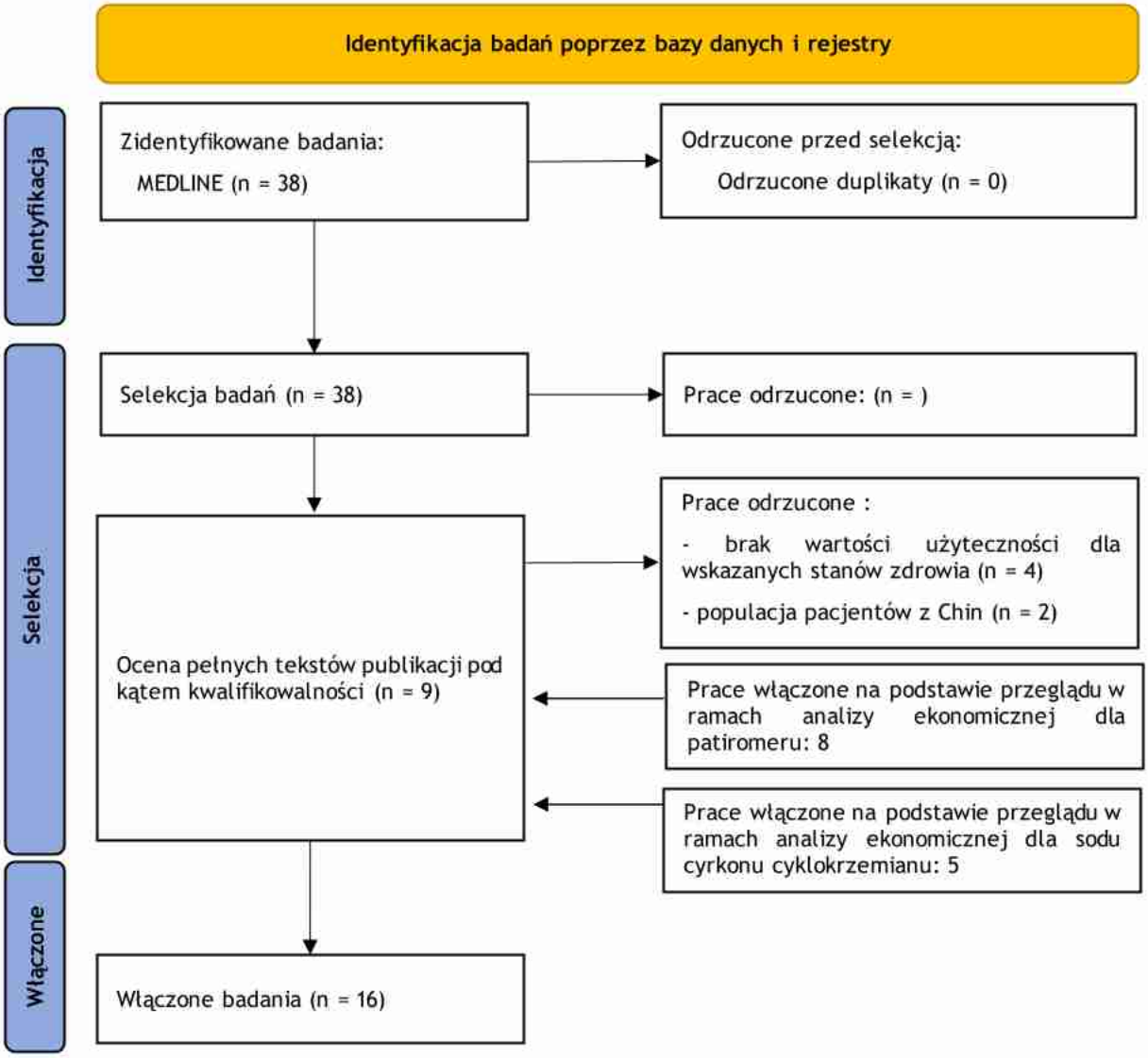
Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted] Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 36.

Do przeglądu, poza badaniami zidentyfikowanymi w przeglądach przeprowadzonych w ramach analiz ekonomicznych dla patiromeru i sodu cyrkonu cyklokrzemianu, włączono dodatkowo 3 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 121. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (PChN) w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Kidney Failure, Chronic[MeSH Terms]	105 572
#2	Chronic kidney failure [tw]	4 949
#3	Chronic kidney disease [tw]	96 579
#4	CKD [tw]	56 962
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	195 805
#6	Euroqol [tw]	10 308
#7	EQ-5D [tw]	16 284
#8	#6 OR #7	20 799
#9	#5 AND #8	195
#10	**("2024/06/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND #9**	**38**

Ryc. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



Tab. 122. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Publikacje włączone do przeglądu w ramach analizy ekonomicznej dla patiromeru		
1	Krishnan 2020	Krishnan A, et al. Health-Related Quality of Life in People Across the Spectrum of CKD. Kidney Int Rep. 2020 Oct 3;5(12):2264-2274
2	Cooper 2020	Cooper JT, et al. 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 Sep 21;18(1):310
3	Elshahat 2020	Elshahat S, et al. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. PLoS One. 2020 Mar 24;15(3):e0230512
4	Van Haalen 2020	van Haalen H, et al. Impact of chronic kidney disease and anemia on health-related quality of life and work productivity: analysis of multinational real-world data. BMC Nephrol. 2020 Mar 7;21(1):88

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Jesky 2016	Jesky MD, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. PLoS One. 2016 Nov 10;11(11):e0165675
6	Eriksson 2016	Eriksson D, et al. Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia. BMC Nephrol. 2016 Jul 26;17(1):97
7	Neri 2012	Neri L, et al. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. Health Qual Life Outcomes. 2012 Nov 23;10:139
8	Wyld 2012	Wyld M, et al. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. PLoS Med. 2012;9(9):e1001307.
Publikacje włączone do przeglądu w ramach analizy ekonomicznej dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu		
1	Fotheringham 2024	Fotheringham J, Impact of Difelikefalin on the Health-Related Quality of Life of Haemodialysis Patients with Moderate-To-Severe Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus: A Single-Arm Intervention Trial. Patient. 2024 Mar;17(2):203-213.
2	Hernandez Alava 2023	Hernandez Alava M, et al., Relationship Between Standardized Measures of Chronic Kidney Disease-associated Pruritus Intensity and Health-related Quality of Life Measured with the EQ-5D Questionnaire: A Mapping Study. Acta Derm Venereol. 2023 Sep 20;103:adv11604
3	Okubo 2024	Okubo R, Health-related Quality of Life in 10 years Long-term Survivors of Chronic Kidney Disease: A From-J Study. J Ren Nutr. 2024 Mar;34(2):161-169.
4	Phillips 2024	Phillips T, Potentially modifiable factors associated with health-related quality of life among people with chronic kidney disease: baseline findings from the National Unified Renal Translational Research Enterprise CKD (NURTuRE-CKD) cohort. Clin Kidney J. 2024 Jan 19;17(2):sfae010.
5	Takahashi 2024	Takahashi R, Factors associated with improved health-related quality of life due to improvements in physical function and dialysis-related symptoms following intradialytic exercise in outpatients undergoing haemodialysis. Qual Life Res. 2024 Apr;33(4):1133-1142.
Aktualizacja przeglądu		
1	Anandraj 2025	Anandraj J. et al. Health-related quality of life among the patients undergoing dialysis in a tertiary care teaching hospital in Southern India. Indian J Med Res. 2025; 162(3):367-372
2	Rokhman 2025	Rokhman M.R. et al. Comparing health-related quality of life and utility scores of patients undergoing hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in Indonesia. Perit Dial Int. 2025;45(3):162-173.
3	Worboys 2025	Worboys H.M. et al. Mapping the Kidney Disease Quality-of-Life Questionnaire Onto the EQ-5D-5L Utility Index in Patients Undergoing Hemodialysis. Value Health. 2025; 28(7):1091-1099

Tab. 123. Spis badań wykluczonych z przeglądu - aktualizacja.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Amoah W.W. et al. Impact of chronic kidney disease on health-related quality of life in adults: a systematic review and meta-analysis protocol. Front Nephrol. 2025; 5:1630718.	brak wartości użyteczności dla

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
		analizowanych stanów zdrowia
2	Hughes A. et al. Patient-reported outcome measures for life participation in patients with chronic kidney disease: a systematic review. Clin Kidney J. 2024; 18(1):sfae341.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
3	Ming J. et al. Cost-effectiveness of Finerenone in Addition to Standard of Care for Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes in China. Adv Ther. 2024; 41(8):3138-3158.	populacja pacjentów z Chin
4	Yu C.H. et al. Validating psychometric properties of generic quality-of-life instruments (WHOQOL-BREF (TW) and EQ-5D) among non-dialysis chronic kidney disease: Rasch and confirmatory factor analyses. J Formos Med Assoc. 2025; 124(6):514-522	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
5	Zhang Y. et al. Socio-demographic characteristics associated with SF-6D v2 utility scores in patients undergoing dialysis in China: contributions of the quantile regression. Health Qual Life Outcomes. 2025; 23(1):76	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
6	Zhang Y. et al. Comparison of the measurement properties of EQ-5D-5L and SF-6Dv2 in Chinese patients on dialysis. Health Qual Life Outcomes. 2025; 23(1):71.	populacja pacjentów z Chin

14.11 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia - HF

Zidentyfikowano analizę ekonomiczną dla patiromeru (AE Veltassa 2023), w której opublikowano przegląd systematyczny wartości użyteczności uzyskanych za pomocą kwestionariusza EQ-5D w populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z krajów europejskich. Przeszukano bazę MEDLINE (PubMed) z data odcięcia 05 września 2023 r. Ostatecznie do przeglądu włączono 8 badań spełniających kryteria włączenia (SHIFT 2017, Holland 2010).

Zaktualizowano wyszukiwanie przeprowadzone w analizie ekonomicznej dla patiromeru w bazie PubMed (z datą odcięcia 02 grudnia 2025 r.) - strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 124.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted] Diagram wg PRISMA 2020, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono na Ryc. 37.

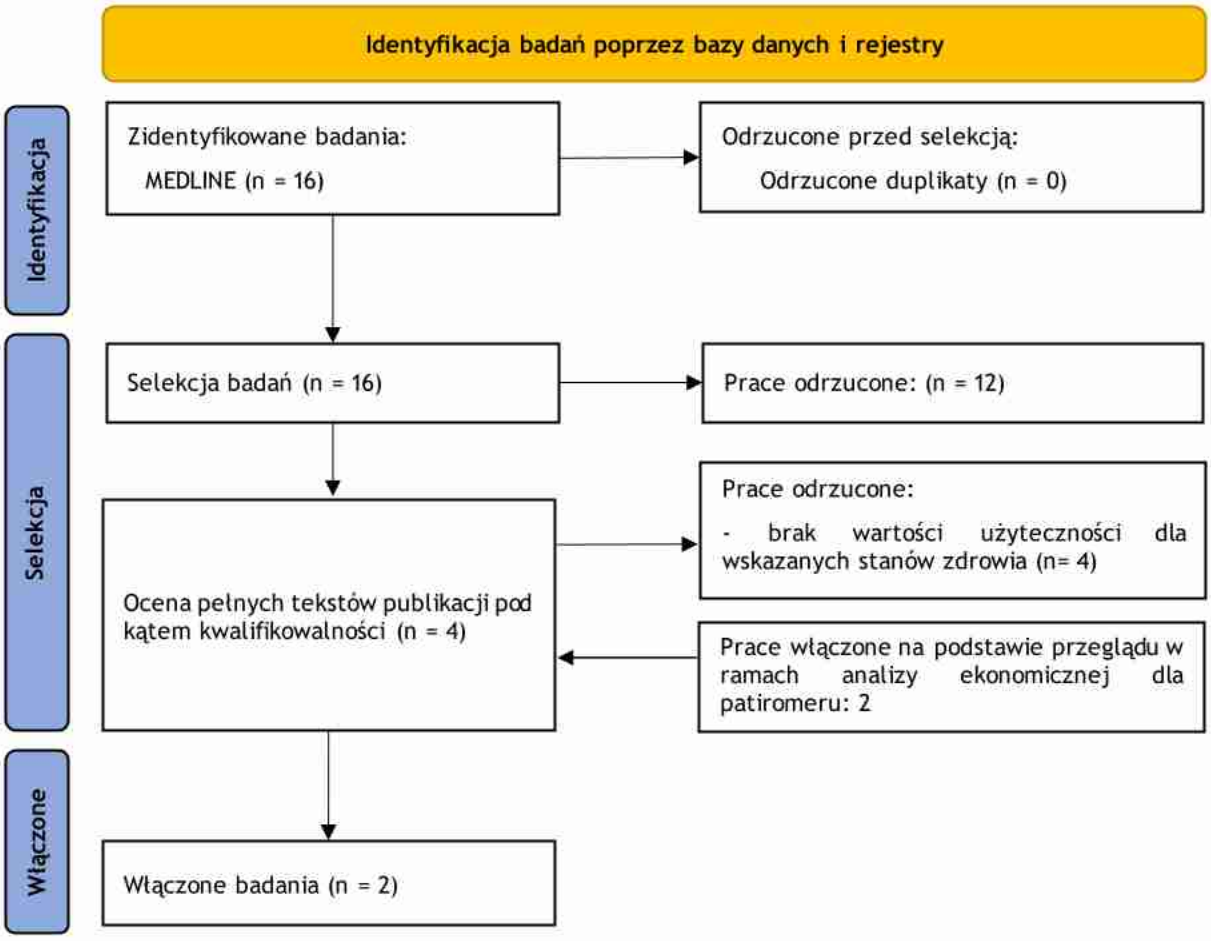
W ramach aktualizacji wyszukiwania nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Tab. 124. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (HF) w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.12.2025 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	Heart Failure[MeSH Terms]	162 811

Identyfikator	Słowa kluczowe	Wyniki
#2	Heart failure [tw]	295 541
#3	#1 OR #2	296 846
#4	Euroqol [tw]	10 308
#5	EQ-5D [tw]	16 284
#6	#4 OR #5	20 799
#7	#3 AND #6	457
#8	NYHA [tw]	16 206
#9	#7 AND #8	57
#10	**("2023/09/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]) AND #9**	**16**

Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020).



Tab. 125. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Publikacje włączone do przeglądu w ramach analizy ekonomicznej dla patiromeru		
1	SHIFT 2017	Griffiths A, et al. Analyzing Health-Related Quality of Life Data to Estimate Parameters for Cost-Effectiveness Models: An Example Using Longitudinal EQ-5D Data from the SHIFT Randomized Controlled Trial. Adv Ther. 2017 Mar;34(3):753-764

Nr	Oznaczenie	Publikacja
2	Holland 2010	Holland R, et al. Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. J Card Fail. 2010 Feb;16(2):150-6

Tab. 126. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Gómez-Mesa J.E. et al. Quality of life is an independent predictor of mortality in patients with heart failure: a prospective cohort study from the Colombian heart failure registry (RECOLFACA). Eur J Cardiovasc Nurs. 2025; 24(1):71-80	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
2	Kuan W.C. et al. Validity and measurement equivalence of EQ-5D-5L questionnaire among heart failure patients in Malaysia: a cohort study. J Med Econ. 2024; 27(1):607-617.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
3	Settergren C. et al. Health-related quality of life across heart failure categories: associations with clinical characteristics and outcomes. ESC Heart Fail. 2025; 12(3):1977-1991.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Tan Y.J. et al. Examining health-related quality of life in ambulatory adult patients with chronic heart failure: insights from Malaysia using EQ-5D-5L. Qual Life Res. 2024; 33(8):2181-2195.	brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

14.12 Zestawienie badań RWE

Tab. 127.Zestawienie badań RWE.

Badanie	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki/Punkty końcowe
RECOGNIZE I	dorośli pacjenci, z lub bez ESKD (N = 1153)	Krótkotrwała terapia SZC ≤ 90 dni (n = 748) Długotrwała terapia SZC > 90 dni (n = 405)	• zużycie zasobów medycznych związane z hiperkaliemią; • czynniki prognostyczne krótkotrwałego vs długotrwałego SZC; • podgrupa pacjentów bez schyłkowej niewydolności nerek. „Odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu hiperkaliemii i z wszystkich przyczyn był znacznie niższy wśród pacjentów otrzymujących długotrwałe leczenie w porównaniu z pacjentami otrzymującymi leczenie krótkotrwałe w okresie obserwacji.”
RECOGNIZE II	dorośli pacjenci z hiperkaliemią lub przepisanym SZC (N = 1332)	Pacjenci z przepisanym SZC (n = 661) Hiperkaliemia bez leczenia SZC (n = 661)	• koszty medyczne związane z hiperkaliemią; • hospitalizacje szpitalne, wizyty ED i wizyty ambulatoryjne. „Średnie koszty medyczne związane z hiperkaliemią na pacjenta zostały zmniejszone o 49,5% (3728,47 USD) dla kohorty z SZC vs bez SZC (3798,04 USD vs 7526,51 USD; P<0,001), natomiast średnie koszty medyczne dla wszystkich przyczyn zostały zmniejszone o 21,0% (5492,20 USD; 20 722,23 USD vs 26 214,43 USD; P < 0,01). Wzrost kosztów aptecznych z wszystkich przyczyn o 39,8% (3621,03 USD) (12 727,20 USD vs 9106,17 USD; P < 0,01) został zrównoważony przez oszczędności w kosztach medycznych.”
OPTIMIZE I	dorośli pacjenci przyjmujący leczenie RAASi z/bez diagnozy CKD lub CKD z cukrzycą (typu 1 lub 2) lub ESKD (N = 589)	N/A	• czynniki prognostyczne optymalizacji RAASi; • podgrupy: ESKD, z CKD i z CKD + cukrzyca. “Zgodnie z wynikami badań klinicznych, u prawie 80% pacjentów, którzy rozpoczęli stosowanie SZC w leczeniu HK, zoptymalizowano terapię RAASi.”
OPTIMIZE II	dorośli pacjenci otrzymujący RAASi przed diagnozą hiperkaliemii (N = 934)	SZC + kontynuacja RAASi (n = 467) Przerwanie RAASi + brak leczenia SZC (n = 467)	• Koszty medyczne związane z hiperkaliemią. “W grupie kontynuującej leczenie RAASi + SZC odnotowano znaczne obniżenie średnich kosztów medycznych związanych z hiperkaliemią na pacjenta (2216,07 USD) oraz kosztów medycznych dla wszystkich przyczyn (6102,43 USD); średnie koszty leczenia szpitalnego związane z hiperkaliemią oraz koszty medyczne leczenia szpitalnego i w oddziale

Badanie	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki/Punkty końcowe
			ratunkowym dla wszystkich przyczyn uległy znacznemu obniżeniu. Obniżenie kosztów medycznych dla wszystkich przyczyn w grupie kontynuującej terapię RAASi + SZC zrównoważyło wzrost średnich kosztów aptecznych dla wszystkich przyczyn na jednego pacjenta (3117,71 USD)".
ZORA	Dorośli pacjenci z CKD i/lub HF otrzymujący RAASi, którzy doświadczyli hiperkaliemii USA/Japonia/Hiszpania (N = 6,297)	Kohorta SZC (≥ 120 dni) (N = 565/776/56) Kohorta bez leczenia K^+ (N = 2,068/2,629/203)	• wpływ SZC na leczenie RAASi; • przerwanie (%); • zmniejszenie dawki (%); • stabilizacja(%); • zwiększenie dawki (%). "Po 6 miesiącach 68,9% (USA), 79,9% (Japonia) i 69,6% (Hiszpania) w kohortach SZC w porównaniu z 53,1% (USA), 56,0% (Japonia) i 48,3% (Hiszpania) w kohortach bez wiązania K^+ kontynuowało terapię RAASi. W metaanalizie obejmującej wszystkie kraje współczynnik szans utrzymania terapii RAASi w kohorcie SZC w porównaniu z kohortą bez wiązania K^+ wyniósł 2,56." Ryzyko hospitalizacji w ciągu 6 miesięcy było konsekwentnie wyższe u osób, które zmniejszyły w porównaniu z osobami, które kontynuowały leczenie RAASi. W metaanalizie bezwzględna różnica ryzyka wyniosła 4,3% (95% CI 3,1-5,6). NNT do uniknięcia hospitalizacji = 23. Dłuższe leczenie SZC -> większe prawdopodobieństwo utrzymania RAASi.
GALVANIZE	Pacjenci z zaleconym SZC i RAASi Wykluczenie CKD w stadium 5, HF lub hemodializy. (N = 2,973)	N/A	• zoptymalizowana/maksymalna dawka (%); • czynniki prognostyczne optymalnej/maksymalnej dawki. U 63,7% pacjentów zoptymalizowano dawkę (≥ 50% dawki docelowej wg wytycznych lub wskazania) a u 27,2% zmaksymalizowano dawkę RAASi (100% dawki docelowej wg wytycznych lub wskazania). Hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym związana z HK. Hospitalizacja z jakiejkolwiek przyczyny lub wizyta na oddziale ratunkowym.
GALVANIZE (Abstrakt 2)		Długotrwała SZC (>90 dni) (n = 2,088) Krótkotrwała SZC (≤ 30 dni) (n = 2,088)	

Badanie	Populacja	Interwencja/Komparator	Wyniki/Punkty końcowe
REALIZE-K	Pacjenci z HFrEF nieprzyjmujący spironolaktonu lub eplerenonu lub przyjmujący je w małej dawce (12,5 mg) raz dziennie (N = 365)	Kohorta 1, powszechna hiperkaliemia w badaniach przesiewowych (N = 95) Kohorta 2, wysokie ryzyko hiperkaliemii (N = 270)	"Odpowiedź w miesiącach 1-6 określona przez sK^+ 3,5-5,0 mEq/l, przyjmowanie spironolaktonu w dawce ≥25 mg dziennie i brak stosowania terapii ratunkowej w HK w poprzednim miesiącu." • odpowiedź zdefiniowana przez sK^+ 3,5-5,0 mEq/L, i przyjmowanie takiej samej dawki spironolaktonu, jak w momencie randomizacji i nie stosowanie leczenia ratunkowego HK w ostatnim miesiącu; • odpowiedź na wizytę określona jako dawka spironolaktonu ≥25 mg dziennie; • czas do pierwszego epizodu HK zdefiniowany jako sK^+ >5,0 mEq/L; • czas do pierwszego przypadku zmniejszenia lub zaprzestania stosowania spironolaktonu z powodu HK; • zmiana w skali KCCQ-CSS podczas wizyty EOT około 6 miesięcy po randomizacji.
MARRAN (populacja 1)	Pacjenci z CKD z i bez hiperkaliemii w Finlandii (N = 158 443)	N/A	• Łagodna/umiarkowana/ciężka HK u pacjentów z CKD i dializowanych • zużycie zasobów medycznych związana z hiperkaliemią; • śmiertelność z wszystkich przyczyn; • odsetek zdarzeń CV; • intensywność HK; • mediana liczby epizodów HK w czasie; • częstotliwość przeszczepów nerek u pacjentów z CKD z HK i bez HK; • częstotliwość przeszczepów nerek u dializowanych pacjentów z CKD z HK i bez HK; • stratyfikacja wyników pierwotnych według stadium CKD, kluczowych chorób (tj. HF) i rodzaju dializy; • czynniki ryzyka u dializowanych pacjentów z CKD z HK; • wyniki/punkty końcowe.
MARRAN (populacja 1)	Pacjenci z CKD kwalifikujący się do dializ w Finlandii (N = 5866)	pacjenci z hiperkaliemią (N = 2126) pacjenci bez hiperkaliemii (N = 2126)	

14.13 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ (Rozporządzenie MZ)

Tab. 128. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1.1, 8.1.2.1, 8.2.1.1, 8.2.2.1, 9.1.1.1, 9.1.2.1, 9.2.1.1, 9.2.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	8.1.1.2, 8.1.1.3, 8.1.2.2, 8.1.2.3, 8.2.1.2, 8.2.1.3, 8.2.2.2, 8.2.2.3, 9.1.1.2, 9.1.1.3, 9.1.2.2, 9.1.2.3, 9.2.1.2, 9.2.1.3, 9.2.2.2, 9.2.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane – w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	7.11.114.9	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	8, 9	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8, 9	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8, 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8, 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8, 9	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	8.1.1.4, 8.1.2.4, 8.2.1.4, 8.2.2.4, 9.1.1.4, 9.1.2.4, 9.2.1.4, 9.2.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.7, 7.8, 7.9	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	4, 5, 7	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i, pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,	8.1, 9.1	tak, patrz rozdz. 2
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	8.2, 9.2	tak, patrz rozdz. 2
	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 7.10, 8, 9	tak*

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	7.11.2, 14.10, 14.11	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.12	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.12	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.1.2, 8.1.1.3, 8.1.2.2, 8.1.2.3, 8.2.1.2, 8.2.1.3, 8.2.2.2, 8.2.2.3, 9.1.1.2, 9.1.1.3, 9.1.2.2, 9.1.2.3, 9.2.1.2, 9.2.1.3, 9.2.2.2, 9.2.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 9	tak
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	14.9, 14.10, 14.11	tak
Ogólne adnotacje			
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

*dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania.

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. 14
Tab. 2. Wnioskowana cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.). 16
Tab. 3. Cena sodu cyrkonu cyklokrzemianu (Lokelma®, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 5 g, 30 sasz.) z RSS. 17
Tab. 4. Podsumowanie długości cyklu stosowanych od początku symulacji. 20
Tab. 5. Definicje stopni zaawansowania PChN. 23
Tab. 6. Definicje stopni zaawansowania HF. 23
Tab. 7. Opis populacji pacjentów dostępnych do modelowania. 24
Tab. 8. Charakterystyka wejściowa dostępna do opisania modelowanych populacji pacjentów 25
Tab. 9. Charakterystyka wejściowa pacjentów na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badań ZS-004/E i/lub ZS-005. 27
Tab. 10. Dane wyjściowe dotyczące pozostałych cech pacjentów (wartości ilustracyjne dla kohort wyłącznie z PChN i HF). 27
Tab. 11. Alternatywne charakterystyki wejściowe przyjęte w modelu. 29
Tab. 12. Wejściowy profil stężenia K^+ dla SoC: parametry modelu efektów mieszanych. 34
Tab. 13. Wejściowy profil stężenia K^+ dla SZC: parametry modelu efektów mieszanych (BC) 34
Tab. 14. Wejściowy profil stężenia K^+ dla SZC: parametry modelu efektów mieszanych (SA). 34
Tab. 15. Modelowany wpływ standardowej opieki na profile K^+ podczas fazy ostrej leczenia w porównaniu z danymi obserwacyjnymi z badania Nasir 2014 dotyczącego CPS/SPS. 35
Tab. 16. Dane wejściowe modelu kontrolujące naturalny spadek eGFR w populacji PChN. 35
Tab. 17. Parametry modelu dotyczące rozpoczęcie leczenia w ramach RRT (moduł RRT). 36
Tab. 18. Miesięczne prawdopodobieństwa zmian w klasyfikacji NYHA, niezależnie od zastosowania RAASi. 36
Tab. 19. Podsumowanie metod zastosowanych do modelowania postępu choroby i zdarzeń. 37
Tab. 20. Wyjściowa częstość występowania zdarzeń MACE, hospitalizacji i zgonów u pacjentów z PChN, według stadium PChN. 39
Tab. 21. Współczynnik zapadalności (IRR) dla MACE, hospitalizacji i śmiertelności u pacjentów z PChN, według podgrupy stężenia K^+ 39
Tab. 22. Modyfikowane przez użytkownika dane wejściowe dotyczące ryzyka zdarzeń u pacjentów z PChN. 39
Tab. 23. Współzmienne i oszacowania współczynników w równaniu CPRD dla MACE w kohorcie pacjentów HF. 40
Tab. 24. Zestawienie danych wejściowych dotyczących ryzyka hospitalizacji pacjentów z HF. 41
Tab. 25. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny u pacjentów z HF w zależności od stężenia K^+ 42

Tab. 26. Odstawienie lub zmniejszenie dawki RAASi, według kategorii stężenia K^+ - dane dla SZC (badanie ZORA). 43
Tab. 27. Odstawienie lub zmniejszenie dawki RAASi, według kategorii stężenia K^+ - dane dla SoC (badanie ZORA). 44
Tab. 28. Powrót do maksymalnej dawki RAASi (dowolne stężenie K^+)..... 44
Tab. 29. Parametry związane z nawracającym epizodem ostrej hiperkaliemii. 45
Tab. 30. Odsetek kohorty przerywającej stosowanie leku SZC w poszczególnych fazach leczenia. 48
Tab. 31. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia. 48
Tab. 32. Odsetek kohorty doświadczającej zdarzeń podczas leczenia. 49
Tab. 33. Wartości początkowe użyteczności określone według wieku i płci – wartości dla Polski na podstawie Golicki 2015. 50
Tab. 34. Użyteczność stanu zdrowia i użyteczności związane z wystąpieniem zdarzeń zdefiniowanych w modelu. 50
Tab. 35. Dekrementy użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi. 52
Tab. 36. Dekrementy użyteczność związane ze zdarzeniami niepożądanymi: dane wejściowe do modelu. 52
Tab. 37. Dekrementy użyteczność związane z leczeniem. 53
Tab. 38. Koszty SZC i SoC. 54
Tab. 39. Koszty związane ze stosowaniem RAASi. 55
Tab. 40. Zestawienie kosztów związanych ze stanami zdrowia i zdefiniowanymi zdarzeniami. 55
Tab. 41. Dodatkowe koszty związane zdefiniowanym stężeniem potasu 56
Tab. 42. Koszt zdarzenia hiperkaliemii (faza podtrzymująca). 57
Tab. 43. Koszty związane z leczeniem zdarzeń niepożądanych. 57
Tab. 44. Charakterystyka i wyniki analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego. 60
Tab. 45. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - PChN. 64
Tab. 46. Wartości użyteczności przestawione w zidentyfikowanych opracowaniach systematycznych - HF. 65
Tab. 47. Scenariusze analizy wrażliwości: SZC vs SoC. 67
Tab. 48. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 69
Tab. 49. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 69
Tab. 50. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 70
Tab. 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 70
Tab. 52. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 71
Tab. 53. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 72
Tab. 54. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 73

Tab. 55. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 73
Tab. 56. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 73
Tab. 57. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 74
Tab. 58. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 77
Tab. 59. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 77
Tab. 60. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 77
Tab. 61. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 78
Tab. 62. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 78
Tab. 63. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 80
Tab. 64. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 81
Tab. 65. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 81
Tab. 66. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 81
Tab. 67. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 82
Tab. 68. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 85
Tab. 69. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 85
Tab. 70. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 86
Tab. 71. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 86
Tab. 72. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 87
Tab. 73. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 88
Tab. 74. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 89
Tab. 75. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 89
Tab. 76. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 89
Tab. 77. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 90
Tab. 78. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 90

Tab. 79. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 92
Tab. 80. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 93
Tab. 81. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 93
Tab. 82. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 93
Tab. 83. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 94
Tab. 84. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 94
Tab. 85. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 96
Tab. 86. Wyniki kliniczne w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 97
Tab. 87. Wyniki kosztowe w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 97
Tab. 88. Wyniki kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza podstawowa bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 97
Tab. 89. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 98
Tab. 90. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN: bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 98
Tab. 91. Wyniki analizy progowej w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 100
Tab. 92. Ramię placebo, badanie ZS-004: średnie stężenie K^+ (mEq/L) oszacowane w oparciu o modele efektów mieszanych. 117
Tab. 93. Ramię leczenia SZC, badanie ZS-004: średnie stężenie K^+ (mEq/L) oszacowane na podstawie modeli efektów mieszanych. 118
Tab. 94. Ramię leczenia SZC, badanie ZS-005: średnie stężenia K^+ (mEq/L) oszacowane w modelach efektów mieszanych. 118
Tab. 95. Ramię leczenia SZC, połączone badania ZS-004 i ZS-005: średnie stężenia K^+ (mEq/L) oszacowane w modelach efektów mieszanych. 118
Tab. 96. Faza ostra, połączenie ramion i badań: średnie stężenia K^+ (mEq/L) oszacowane w modelach efektów mieszanych. 119
Tab. 97. Wartości AIC wynikające z różnych funkcji krokowych w fazie podostrej. 122
Tab. 98. Zmiana w AIC wynikająca z uwzględnienia losowego nachylenia w modelach efektów mieszanych. 124
Tab. 99. Faza ostra: porównanie efektywności modelu dla różnych kombinacji efektów stałych. 124
Tab. 100. Faza podostra: porównanie efektywności modelu dla różnych kombinacji efektów stałych. 125
Tab. 101. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach ZS-004 i ZS-005. 126
Tab. 102. Dane wyjściowe otrzymane z modeli efektów mieszanych zastosowane do walidacji symulowanych stężeń K^+ 130

Tab. 103. Dane wyjściowe z testów Chi kwadrat dostosowane do grupowania, użyte do walidacji symulowanych wystąpień hiperkaliemii (zdefiniowane jako $K^+ \geq 5,0$ mEq/L, $K^+ \geq 5,5$ mEq/L lub $K^+ \geq 6,0$ mEq/L) 130
Tab. 104. Współzmienne równania CPRD i przykład oszacowania współczynników dla MACE w kohorcie chorych z HF 135
Tab. 105. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w badaniach ZS-005 i ZS-004/E 137
Tab. 106. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zgłoszona przez Nasir 2014. ... 137
Tab. 107. Użyteczności dla stanów zdrowia związanych z dializami 139
Tab. 108. Dekrement użyteczności związany z przerwaniem leczenia – stosowany w modelu przez 3 dni 139
Tab. 109. Koszty jednostkowe SZC i SoC 140
Tab. 110. Schematy dawkowania i koszt na cykl – SZC (dane Wnioskodawcy) 140
Tab. 111. Ważony roczny koszt terapii RAASi – terapia optymalna 141
Tab. 112. Ważony roczny koszt terapii RAASi – terapia suboptymalna 142
Tab. 113. Procedury przyjęte do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. 145
Tab. 114. Procedury przyjęte do oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. 145
Tab. 115. Tablice trwania życia w 2023 r. na podstawie danych GUS (GUS 2025). 145
Tab. 116. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.12.2025 r. 147
Tab. 117. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 02.12.2025 r. 148
Tab. 118. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 02.12.2025 r. 148
Tab. 119. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 02.12.2025 r. 149
Tab. 120. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych. .. 149
Tab. 121. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (PChN) w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.12.2025 r. 151
Tab. 122. Spis badań włączonych do przeglądu 152
Tab. 123. Spis badań wykluczonych z przeglądu - aktualizacja 153
Tab. 124. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (HF) w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 02.12.2025 r. 154
Tab. 125. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia 155
Tab. 126. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia 156
Tab. 127. Zestawienie badań RWE 157
Tab. 128. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ) 160

Spis rycin

Ryc. 1. Populacje pacjentów dostępne do modelowania (obszary ponumerowane od 1 do 6). 24
Ryc. 2. Schemat modelu podsumowujący stany zdrowia (zacienione) i zdarzenia (niezacienione). 30
Ryc. 3. Modelowane zależności między poziomami K^+ a wynikami w populacji PChN. 31
Ryc. 4. Modelowane zależności między poziomami K^+ a wynikami leczenia w populacji pacjentów z HF. 31
Ryc. 5. Trajektorie stężenia potasu w surowicy na poziomie pacjenta obserwowane w badaniu ZS-004/E. 32
Ryc. 6. Algorytm modelowania zmian w stosowaniu RAASi (maksymalnie jedna zmiana na cykl). 43
Ryc. 7. Algorytm modelowania i realizacji progów dla stężenia K^+ dla nawracających przypadków ostrej hiperkaliemii i zmiany w leczeniu. 46
Ryc. 8. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 71
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ..... 72
Ryc. 10. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ. 75
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa NFZ..... 76
Ryc. 12. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ..... 79
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ..... 80
Ryc. 14. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ..... 83
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa NFZ. 84
Ryc. 16. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 87
Ryc. 17. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 88
Ryc. 18. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 91
Ryc. 19. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza z uwzględnieniem RSS. Perspektywa wspólna. 92
Ryc. 20. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 95
Ryc. 21. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i HF. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 96
Ryc. 22. Wykres *scatter plot* w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 99
Ryc. 23. Krzywa akceptowalności w populacji chorych z hiperkaliemią i PChN. Analiza bez uwzględnienia RSS. Perspektywa wspólna. 100

Ryc. 24. Wykres punktowy zmiany stężenia K^+ w czasie z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość 0,5), faza ostra (dni 0-3). 120
Ryc. 25. Wykres punktowy zmiany stężenia K^+ w czasie z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość= 0,5), pierwszy cykl fazy podostrej (dni 4-28). 121
Ryc. 26. Wykres punktowy zmiany stężenia K^+ w czasie z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość=0,5), cykle 2+ fazy podostrej (dni 29-365). 121
Ryc. 27. Uśrednione dla populacji średnie poziomy K^+ otrzymane z ostatecznych modeli efektów mieszanych w czasie fazy ostrej. 123
Ryc. 28. Uśrednione dla populacji średnie poziomy K^+ otrzymane z ostatecznych modeli efektów mieszanych w fazie podostrej. 123
Ryc. 29. Reszty z modeli na poziomie pomiaru uporządkowane według indeksu pacjenta. 127
Ryc. 30. Reszty z modeli na poziomie pomiaru z wygładzeniem LOWESS (rozpiętość=0,5), uporządkowane według dnia. 128
Ryc. 31. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ skrócenia horyzontu czasowego na modelowane wyniki dla populacji pacjentów z PChN. 131
Ryc. 32. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ początkowego eGFR i stosowania RAASi oraz wskaźników pogorszenia czynności nerek i odstawienia RAASi na modelowane wyniki dla populacji z PChN. 132
Ryc. 33. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ skrócenia horyzontu czasowego na modelowane wyniki dla populacji z HF. 133
Ryc. 34. Uproszczony schemat przedstawiający wpływ początkowego eGFR i stosowania RAASi oraz wskaźników pogorszenia czynności nerek i odstawienia RAASi na modelowane wyniki dla populacji pacjentów z HF. 134
Ryc. 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla sodu cyrkonu cyklokrzemianu w leczeniu chorych z hiperkaliemią (diagram PRSIMA 2020). 149
Ryc. 36. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020)..... 152
Ryc. 37. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram PRISMA 2020)..... 155

Bibliografia

Abellas-Sequeiros 2018	Abellas-Sequeiros M, et al. Sacubitril-valsartan and BNP: Will they live happily ever after? Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure. 2018.
AE Forxiga CKD 2023	[redacted] Niewada M. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2023.
AE Levemir 2014	Aestimo s.c. Kaczor M. Wójcik R. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014.
AE Lokelma 2024	[redacted] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2024.
AE Veltassa 2023	Macioch T., Niewada M. Veltassa® (patiromer) w leczeniu hiperkaliemii. Warszawa, 2023. https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/090/AW/90_AW_OT.423.0.18.2023_Veltassa_AE_REOPTR.pdf [dostęp: 19.11.2025 r.]
Ali 2017	Ali D, et al. 1 Sacubitril/valsartan in chronic symptomatic heart failure with reduced ejection fraction: first clinical experience from a large uk tertiary centre. Heart. 2017;103(Suppl 5):A1-A.
ATLAS	Packer M, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. Circulation. 1999;100(23):2312-8.
An 2023	An J, et al. Discontinuation of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors Secondary to Hyperkalemia Translates into Higher Cardiorenal Outcomes. Am J Nephrol. 2023;54(7-8):258-67.
Analiza kliniczna	[redacted] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek lub niewydolności serca. Analiza kliniczna. Warszawa, 2025.
Analiza problemu decyzyjnego	[redacted] Lokelma® (sodu cyrkonu cyklokrzemian) w leczeniu hiperkaliemii w przebiegu przewlekłej choroby nerek lub niewydolności serca.. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2025.
AOTMiT 2016	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016
BRN 2015	UK Renal Association. UK Renal Registry 18th Annual Report 2015. Available from: https://www.renalreg.org/reports/2015-eighteenth-annual-report/
Collins 2017	Collins AJ, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. Am J Nephrol 2017;46:213–221.
Clase 2020	Clase CM, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2020 Jan;97(1):42-61.
Czech 2013	Czech M, et al. The costs of heart failure in Poland from the public payer's perspective. Polish programme assessing diagnostic procedures, treatment and costs in patients with heart failure in randomly selected outpatient clinics and hospitals at different levels of care: POLKARD. Kardiologia polska 2013;71(3):224-32.
DNUR 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw. Dziennik Ustaw 2023 poz. 1938. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001938/T/D20231938L.pdf [dostęp: 18.08.2025 r.]

Epstein 2012 Epstein M, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. The American journal of managed care. 2015;21(11 Suppl):s212-20.

Epstein 2015 Epstein M, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. The American journal of managed care. 2015;21(11 Suppl):S212-20.

Epstein 2016 Epstein M. Hyperkalemia constitutes a constraint for implementing renin-angiotensin-aldosterone inhibition: the widening gap between mandated treatment guidelines and the real-world clinical arena. Kidney International Supplements 2016;6:20-28.

ESC 2021 McDonagh TA, et al., ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

Jędrusik P. Wytyczne ESC 2021 dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Zeszyty Edukacyjne. Kardiologia Polska 1/2022.

Evans 2015 Evans M, et al. Irbesartan delays progression of nephropathy as measured by estimated glomerular filtration rate: post hoc analysis of the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Nephrology Dialysis Transplantation. 2012;27(6):2255-63.

Evans 2019 Evans M, et al. The value of maintaining normokalaemia and enabling RAASi therapy in chronic kidney disease. British Medical Council Nephrolology 2019;20:31.

Flather 2000 Flather MD, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. The Lancet. 2000;355(9215):1575-81.

Ford 2012 Ford E, et al. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia. BMJ open. 2012;2(5):e001094.

Fudim 2018 Fudim M, et al. Hyperkalemia in Heart Failure: Probably Not O"K". Journal of the American Heart Association. 2018;7(11)pii:e009429.

Furuland 2018 Furuland H, et al. Serum potassium as a predictor of adverse clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: new risk equations using the UK clinical practice research datalink. BMC Nephrology. 2018;19(1):211.

GALVANIZE Agiro Aet al. #2011 Reduced hospitalisation or emergency department visits with long- versus short-term SZC in patients with history of hyperkalaemia: GALVANIZE Outcomes. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024;39(Supplement_1):gfae069-0043-2011.

Agiro A, et al. #1481 Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor (RAASi) optimisation after initiating outpatient SZC therapy: the GALVANIZE RAASi real-world study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2024;39(Supplement_1):gfae069-0712-1481.

Gellert 2018 Praca zbiorowa pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Ryszarda Gellerta. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. http://www.izbamedpol.pl/wp-content/uploads/2019/03/opieka_koordynowana_raport_2019.pdf [dostęp 19.11.2025 r.].

Go 2004 Go AS, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. New England Journal of Medicine. 2004;351(13):1296-305.

Golicki 2015 Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(1-2):18-26.

Gorodetskaya 2005 Gorodetskaya I, et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. Kidney international. 2005;68(6):2801-8.

Göhler 2009 Göhler A, et al. Utility Estimates for Decision-Analytic Modeling in Chronic Heart Failure—Health States Based on New York Heart Association Classes and Number of Rehospitalizations. Value in Health. 2009;12(1):185-7.

GUS 2025 Główny Urząd Statystyczny (GUS). Trwanie życia w 2024 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html [dostęp: 18.08.2025 r.]

GUS 2025 Główny Urząd Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem. https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica [dostęp: 19.11.2025 r.]

Humphrey 2021 Humphrey TJL, et al. Adverse clinical outcomes associated with RAAS inhibitor discontinuation: analysis of over 400 000 patients from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Clinical Kidney Journal. 2021;14(10):2203-12.

Humphrey 2022 Humphrey T, et al. How common is hyperkalaemia? A systematic review and metaanalysis of the prevalence and incidence of hyperkalaemia reported in observational studies. Clin Kidney J. 2022;15(4):727–37.

Johnson 2023 Johnson M, et al. Outcomes in patients with cardiometabolic disease who develop hyperkalemia while treated with a renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor. American Heart Journal. 2023;258:49-59.

Kanda 2023 Kanda E, et al. Clinical impact of suboptimal RAASi therapy following an episode of hyperkalemia. BMC Nephrology. 2023;24(1):18.

KDIGO 2024 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2024 https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/ [dostęp: 04.11.2025 r.]

Kent 2013 Kent S, et al. Are value of information methods ready for prime time? An application to alternative treatment strategies for NSTEMI patients. International journal of technology assessment in health care. 2013;29(04):435-42.

Komunikat Prezesa AOTMiT Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/ [dostęp: 19.11.2025 r.]

Kosiborod 2024 Kosiborod MN, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in HFrEF and Hyperkalemia. JACC: Heart Failure. 2024;12(10):1707-16.

Kovesdy 2018 Kovesdy CP, et al. Serum potassium and adverse outcomes across the range of kidney function: a CKD Prognosis Consortium meta-analysis. European heart journal. 2018;39(17):1535-42.

Kristiansen 1999 Kristiansen SI, et al. Cost effectiveness of replacing diclofenac with a fixed combination of misoprostol and diclofenac in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 1999;42(11):2293-302.

Krogager 2015 Krogager ML, et al. Short-term mortality risk of serum potassium levels in acute heart failure following myocardial infarction. European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy. 2015:pvv026.

Lee 2005 Lee AJ, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. Current medical research and opinion. 2005;21(11):1777-83.

Lokelma ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Lokelma (sodu cyrkonu cyklokrzemian). https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lokelma-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 03.11.2025 r.]

Luo 2016 Luo J, et al. Association between serum potassium and outcomes in patients with reduced kidney function. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(1):90-100.

MARRAN	AstraZeneca. MARRAN RWE study, Results for study population 2, patients on chronic dialysis. 2025.
Nafees 2014	Nafees B, et al. Health state utilities for non small cell lung cancer. Health and quality of life outcomes. 2008;6(1):84
Nasir 2014	Nasir K, Ahmad A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate. Journal of Ayub Medical College Abbottabad. 2014;26(4):455-8.
Neiva 2018	Neiva J, et al. Tolerability and safety of Sacubitril/Valsartan in real-life practice. Abstract presented at Heart Failure 2018 & World Congress on Acute Heart Failure, 26-29 May 2018, Vienna, Austria. 2018.
NICE CG125	National Institute for Health and Care Excellence. Clinical guideline [CG125]: Chronic kidney disease (stage 5): peritoneal dialysis. 2011
NICE 2019	NICE appraisal 2 committee papers [TA599], (2019).
NFZ Informator o umowach	Narodowy Fundusz Zdrowia. https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/ [dostęp: 17.11.2025 r.]
NFZ PChN	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek [dostęp: 19.11.2025 r.].
NHSBT 2016	NHS Blood and Transplant. Annual report on kidney transplantation. Report for 2015/2016 (1 April 2006 - 31 March 2016). https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1313/organ_specific_report_kidney_2016.pdf [dostęp: 18.11.2025 r.]
NNUH 2024	Norfolk and Norwich University Hospital. A Clinical Guideline for the Management of Hyperkalaemia in Adults. https://www.nnuh.nhs.uk/publication/hyperkalaemia-in-adults-jcg0020-v6/ [dostęp: 04.11.2025 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r [dostęp: 01.10.2025 r.]
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczenie Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki. https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/9080-91-2025-zlc [dostęp: 08.12.2025 r.]
OPTIMIZE I	Agiro A, An A, Cook EE, et al. Real-World Modifications of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Hyperkalemia Initiating Sodium Zirconium Cyclosilicate Therapy: The OPTIMIZE I Study. Advances in Therapy. 2023;40(6):2886-901.
OPTIMIZE II	Dwyer JP, Agiro A, Desai P, et al. Impact of Sodium Zirconium Cyclosilicate Plus Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitor Therapy on Short-Term Medical Costs in Hyperkalemia: OPTIMIZE II Real-World Study. Advances in Therapy. 2023;40(11):4777-91.
Palaka 2020	Palaka E, et al. A. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: a systematic literature review. International journal of clinical practice. 2020;74:e13421.
Pecoits-Filho 2019	Pecoits-Filho R, et al. Prescription of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and its determinants in patients with advanced CKD under nephrologist care. J Clin Hypertens (Greenwich), 2019. 21(7): p. 991-1001.

Poltransplant 2025	Poltransplant. Biuletyn informacyjny. Nr 1 (34) 2025. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2025_www.pdf [dostęp: 19.11.2025 r.]
Raport refundacyjny	Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń–sierpień 2025 r. https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8848.html [dostęp : 19.11.2025 r.]
RECOGNIZE I	Pollack Jr CV, et al. Impact on hospitalizations of long-term versus short-term therapy with sodium zirconium cyclosilicate during routine outpatient care of patients with hyperkalemia: the recognize I study. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research. 2023;23(2):241-50
RECOGNIZE II	Agiro A, et al. Medical Costs in Patients with Hyperkalemia on Long-Term Sodium Zirconium Cyclosilicate Therapy: The RECOGNIZE II Study. Clinico-Economics and Outcomes Research. 2023;15(null):691-702.
Rosano 2018	Rosano GMC, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapies. 2018 1;4(3):180-188
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002345/O/D20232345.pdf [dostęp: 13.06.2025 r.]
Rozporządzenie RM	Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 11 września 2025 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2026 r. https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250001242/O/D20251242.pdf [dostęp: 20.11.2025 r.]
SHFM	Levy WC, et al. The Seattle Heart Failure Model prediction of survival in heart failure. Circulation. 2006;113(11):1424-33.
Santoro 2022	Santoro A, Perrone, Valentina., Giacomini, Elisa., Sangiorgi, Diego., Alessandrini, Davide., Degli Esposti, Luca. Association between hyperkalemia, RAASi non-adherence and outcomes in chronic kidney disease. Journal of Nephrology. 2022;35(2):463-72.
Sennfalt 2002	Sennfalt K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of hemodialysis and peritoneal dialysis--a cost-utility analysis. Peritoneal Dialysis International. 2002;22(1):39-47.
SPARK	AstraZeneca. SPARK study (data on file).
Statystyki NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [dostęp: 19.11.2025 r.].
Sullivan 2011	Sullivan PW, et al. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Medical Decision Making. 2011;31(6):800-4.
Tafesse 2019	Tafesse E, et al. TH-PO235. Assessing the Impact of Hyperkalemia on the Quality of Life of Dialysis Patients Compared with Non-Dialysis Patients: Results from a Real-World Study in the United States and European Union 5. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, DC. 2019.

	Tafesse E, et al. TH-PO231. Patient-Reported Quality of Life in Dialysis Compared with Non-Dialysis CKD Patients with Hyperkalemia in the United States and European Union 5: Results from the KDQOL. Presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2019, Washington, DC. 2019.
Tang 2023	Tang et al., Discontinuation of Renin-Angiotensin System Inhibitors and Clinical Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. Am J Nephrol. 2023;18;54(5-6):234-244
Uchwały Rady NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Uchwała Nr 6/2025/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2024 r. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62025iv,6694.html [dostęp: 19.11.2025 r.]
UKKA 2023	UK Kidney Association. Clinical Practice Guidelines Treatment of Acute Hyperkalaemia in Adults. Final version: October 2023. https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/treatment-acute-hyperkalaemia-adults-0 [dostęp: 04.11.2025 r.]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696.
Xie 2016	Xie X, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and kidney and cardiovascular outcomes in patients with CKD: a Bayesian network meta-analysis of randomized clinical trials. American Journal of Kidney Diseases. 2016;67(5):728-41.
Yao 2007	Yao G, et al. The long-term cost-effectiveness of cardiac resynchronization therapy with or without an implantable cardioverter-defibrillator. European heart journal. 2007;28(1):42-51
Zarządzenia Prezesa NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenia Prezesa NFZ. https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/ [dostęp: 20.11.2025 r.]
ZORA	Rastogi A, et al. Maintained renin–angiotensin–aldosterone system inhibitor therapy with sodium zirconium cyclosilicate following a hyperkalaemia episode: a multicountry cohort study. Clinical Kidney Journal. 2024;17(5):sfae083.
ZS-004	ZS Pharma Inc. ZS-004 Clinical Study Report: A Phase 3 Multicenter, Multi-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Maintenance Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia. December 2014.
ZS-004E	ZS Pharma Inc. ZS-004E Clinical Study Report: An Open-Label Extension to Study ZS-004, A Phase 3 Multicenter, Multi-phase, Multi-dose, Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Maintenance Study to Investigate the Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects with Hyperkalemia. September 2015.
ZS-005	ZS Pharma Inc. ZS-005 Clinical Study Report: A Phase 3 Multicenter, Multi-dose, Open-label Maintenance Study to Investigate the Long-term Safety and Efficacy of ZS (Sodium Zirconium Cyclosilicate), an Oral Sorbent, in Subjects With Hyperkalemia. August 2017.