



# Dapagliflozyna (Forxiga<sup>®</sup>) w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2021



#### **Autorzy**

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

#### **Dane kontaktowe**

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +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](http://www.astrazeneca.pl)



# Streszczenie

## Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR)  $\geq 200$  mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz populacja chorych włączonych do badania DAPA-CKD<sup>2</sup>, co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zgodnie z wytycznymi *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2012<sup>1</sup>), największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR  $\geq 30$  mg/g, tym samym wnioskowana populacja mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania klinicznego DAPA-CKD.<sup>2</sup> Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono subpopulację pacjentów z badania DAPA-CKD z eGFR  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - charakterystykę chorych oraz parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu opisano na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Zgodnie z danymi autorów modelu ekonomicznego pacjenci z eGFR  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stanowią 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR  $\geq 200$  mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR  $>5000$  mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego<sup>6</sup> wskazana jest formalnie w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą oraz niewydolnością serca. Lek ten jest refundowany w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku,<sup>8</sup> natomiast w przypadku przewlekłej niewydolności serca proces refundacyjny nadal trwa - Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego najniższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.<sup>7</sup>

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii (istniejąca praktyka w Polsce), w tym stosowanie leków z grupy ACEI/ARB i statyn. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)<sup>3</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.<sup>4</sup>

## Strategia analityczna

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skróconym kalkulem



Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDAKTOWANO] przy progu opłacalności na poziomie 166 758 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad [REDAKTOWANO]

- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od **dominacji dapagliflozyny nad placebo** (przyjęcie rozkładu gamma lub 10-letniego horyzontu czasowego) do 9 092 PLN/QALY (przyjęcie 0% stóp dyskontowych). Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 166 758 PLN/QALY.

#### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDAKTOWANO] dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDAKTOWANO]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDAKTOWANO]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi [REDAKTOWANO] przy progu opłacalności na poziomie 166 758 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad [REDAKTOWANO]
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDAKTOWANO]. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 166 758 PLN/QALY.

#### Wnioski

Dapagliflozyna stosowana u chorych z przewlekłą chorobą nerek przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o [REDAKTOWANO] w pełnym zdrowiu. Niewielkie dodatkowe koszty związane ze stosowaniem dapagliflozyny powodują, że wyniki analizy ekonomicznej są wielokrotnie niższe od wartości progowej dla ICUR, a w kilku wariantach analizy wrażliwości **wykazano nawet dominację dapagliflozyny nad placebo**. Wskazuje to na bardzo wysoką kosztową-efektywność dapagliflozyny w porównaniu z placebo, przy **wielokrotnie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce [REDAKTOWANO] 228 PLN/QALY z perspektywy NFZ [REDAKTOWANO]**

Przewlekła choroba nerek jest obecnie jedną z niezaspokojonych potrzeb medycznych, w związku z brakiem nowoczesnego leczenia. Heterogeniczna etiologia i bezobjawowy charakter powodują, że choroba jest rozpoznawana późno, a leczenie przyczynowe nie jest wspierane przez leki nefroprotektcyjne, które do tej pory nie były dostępne.

Dane epidemiologiczne w pełni uzasadniają stwierdzenie, że **przewlekła choroba nerek jest poważnym problemem społecznym**. Przewlekła choroba nerek jest traktowana jako jedna z chorób cywilizacyjnych (obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych) i stała się celem działań, które mają poprawić metody zapobiegania, wczesnego wykrywania i leczenia chorób nerek. W przyszłości ma to pozwolić na poprawę rokowania u chorych oraz **na zmniejszenie stale wzrastających kosztów ich leczenia, rehabilitacji i udzielanej im pomocy społecznej**.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, **dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia**. Możliwość terapii przewlekłej

choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty leczenia nerkozastępczego, należy dążyć do wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki. **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%), niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

W kontekście dostępnych dowodów naukowych **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w obszarze chorób nerek zarówno wymiarze klinicznym, jak i ekonomicznym (m.in. odroczenie przewlekłej dializoterapii i przeszczepu nerki, mniej zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek).** Jest to obok cukrzycy i niewydolności serca trzecie wskazanie dla dapagliflozyny, dla którego wykazano wysoką kosztową-efektywność. **Wzajemne dopełnianie się dostępnych klinicznych dowodów naukowych dla powyższych wskazań, przy niskich kosztach terapii, wskazuje na wielowymiarową korzyść z dostępu do leczenia dapagliflozyną.**



## Słowa kluczowe

dapagliflozyna, przewlekła choroba nerek, analiza kosztów-użyteczności

# Spis treści

<b>Streszczenie</b> .....	<b>5</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>9</b>
<b>Spis treści</b> .....	<b>10</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>13</b>
<b>1 Cel analizy</b> .....	<b>14</b>
<b>2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny</b> .....	<b>16</b>
<b>3 Strategia analityczna</b> .....	<b>18</b>
<b>4 Perspektywa</b> .....	<b>19</b>
<b>5 Horyzont czasowy</b> .....	<b>20</b>
<b>6 Technika analityczna</b> .....	<b>21</b>
<b>7 Model</b> .....	<b>22</b>
7.1 Opis modelu .....	22
7.1.1 Struktura modelu .....	22
7.1.2 Modelowanie.....	23
7.1.3 Ustawienia i parametry modelu .....	25
7.1.4 Charakterystyka początkowa chorych .....	27
7.1.5 Skuteczność leczenia.....	29
7.1.6 Przejścia między stanami w przewlekłej chorobie nerek .....	35
7.1.7 Przerwanie leczenia.....	39
7.1.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem .....	39
7.1.9 Użyteczności stanów zdrowia .....	39
7.2 Parametry kosztowe .....	41
7.2.1 Porównywane interwencje .....	42
7.2.2 Koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek .....	44
7.2.3 Koszty zdarzeń .....	46
7.2.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.....	47
7.3 Dyskontowanie.....	48
7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu .....	49
7.5 Walidacja modelu .....	51
7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	51
7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia .....	53

7.6	Analiza wrażliwości .....	61
7.6.1	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	61
7.6.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	63
7.7	Analiza progowa .....	63
<b>8</b>	<b>Wyniki analizy ██████████ .....</b>	<b>64</b>
8.1	Perspektywa NFZ .....	64
8.1.1	Analiza podstawowa.....	64
8.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	65
8.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	65
8.1.4	Analiza progowa.....	67
8.2	Perspektywa wspólna .....	68
8.2.1	Analiza podstawowa.....	68
8.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	69
8.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	69
8.2.4	Analiza progowa.....	70
<b>9</b>	<b>Wyniki analizy ██████████ .....</b>	<b>72</b>
9.1	Perspektywa NFZ .....	72
9.1.1	Analiza podstawowa.....	72
9.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	73
9.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	73
9.1.4	Analiza progowa.....	75
9.2	Perspektywa wspólna .....	76
9.2.1	Analiza podstawowa.....	76
9.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości .....	77
9.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości .....	77
9.2.4	Analiza progowa.....	78
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>80</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja.....</b>	<b>83</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>85</b>
<b>13</b>	<b>Podsumowanie i wnioski końcowe .....</b>	<b>86</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>88</b>
14.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych .....	88
14.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	92
14.3	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	96

<b>Spis tabel .....</b>	<b>99</b>
<b>Spis rycin .....</b>	<b>102</b>
<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>103</b>

## Skróty i akronimy

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ACEI/ACE	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting-enzyme inhibitors</i> )
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i> )
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CV	sercowo-naczyniowe
DAPA	dapagliflozyna
HF	niewydolność serca
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i> )
LYG	zyskane lata życia (ang. <i>life years gained</i> )
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PChN	przewlekła choroba nerek
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i> )
VBA	Visual Basic for Applications
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR)  $\geq 200$  mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego oraz populacja chorych włączonych do badania DAPA-CKD<sup>2</sup>, co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Zgodnie z wytycznymi *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO 2012<sup>1</sup>), największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR  $\geq 30$  mg/g, tym samym wnioskowana populacja mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania klinicznego DAPA-CKD.<sup>2</sup> Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono subpopulację pacjentów z badania DAPA-CKD z eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - charakterystykę chorych oraz parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu opisano na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Zgodnie z danymi autorów modelu ekonomicznego pacjenci z eGFR  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stanowią 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR  $\geq 200$  mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR  $>5000$  mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)<sup>3</sup> oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) w sprawie minimalnych wymagań.<sup>4</sup> Zgodnie z aktualnymi wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie głównie leków ACEI/ARB i statyn zgodnie z wnioskowanym wskazaniem oraz badaniem klinicznym DAPA-CKD.<sup>2</sup>

Szczegółowy wybór komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.<sup>5</sup>

Dapagliflozyna (Forxiga) zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego<sup>6</sup> wskazana jest formalnie w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą oraz niewydolnością serca. Lek ten jest refundowany w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego cukrzycy typu 2 od 1 listopada 2019 roku, natomiast w przypadku przewlekłej niewydolności serca proces refundacyjny nadal trwa - Prezes AOTMiT uznał za zasadne finansowanie dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego najniższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.<sup>7</sup>

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 rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii
interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg*
komparator (C)	kontynuacja dotychczasowej terapii** (placebo)
perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);</li> <li>• perspektywa wspólna NFZ i pacjenta</li> </ul>
horyzont czasowy	dożywotni
parametry	<ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność i zdarzenia niepożądane</li> <li>• użyteczność stanów zdrowia</li> <li>• koszty: bezpośrednie koszty medyczne</li> </ul>
wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY)</li> <li>• koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG)</li> </ul>

\* dodawana do dotychczasowej terapii; \*\* w tym głównie stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn; QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*).

## 2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana (od 01.11.2019 r.) w Polsce we wskazaniu: „cukrzyca typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c  $\geq$ 8% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek  $\geq$  55 lat dla mężczyzn,  $\geq$ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”. Refundowana jest ona w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.<sup>8</sup>

**Proponowane warunki finansowania dapagliflozyny obejmują** [REDACTED]

**Rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego określono we wniosku refundacyjnym jako:** leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<$ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR)  $\geq$ 200 mg/g, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

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 psychiatrycznego, 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.<sup>9</sup>

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2022 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2022 roku ustalono na 3 010 PLN.<sup>10</sup>

[Redacted content]

Tab. 2. Cena dapagliflozyny (Forxiga®, 10 mg, 30 szt.) uwzględniona w analizie.

	CZB, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	Koszt NFZ, PLN

\* VAT 8%; \*\* marża hurtowa 5%; CZB - cena zbytu netto; UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; CD - cena detaliczna; WLF - wysokość limitu finansowania; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy.

\* Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (WHO ATC/DDD).

### 3 Strategia analityczna

W analizie kosztów-żyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez producenta leku - AstraZeneca. Pierwotnie model został wykonany przez ██████████ - DAPA-CKD Cost-Effectiveness Model. Model został następnie adaptowany do warunków polskich.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów poszczególnych stanów zdrowia, kosztów zdarzeń, a także kosztów leczenia działań niepożądanych. Ponadto, wartości użyteczności uzyskane w badaniu DAPA-CKD przeliczono z użyciem polskiego zestawu wartości użyteczności wg Golicki 2019<sup>16</sup> oraz uwzględniono w modelu polskie tablice trwania życia.<sup>14</sup>



## 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 [...] W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni”.<sup>3</sup>

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont (maksymalnie 50 lat), przy czym zgodnie z tablicami trwania życia założono, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu wieku 101 lat.

Przyjęcie powyższego horyzontu czasowego spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego DAPA-CKD.<sup>2</sup> W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

## 6 Technika analityczna

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

Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla kosztu zyskanego roku życia (PLN/LYG) w ramach analizy kosztów-efektywności.

## 7 Model

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (kontynuacji dotychczasowej terapii) w populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR)  $\geq 200$  mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

### 7.1 Opis modelu

Model został opracowany i zaimplementowany w programie Microsoft Excel 2016 i jest zgodny z wersjami programu Microsoft Excel 2007 i nowszymi wersjami. Obliczenia modelu są wykonywane przede wszystkim przy użyciu kodu opracowanego w języku Visual Basic for Applications (VBA), z kodem opatrzonym adnotacjami w celu ułatwienia przeglądu. Do obliczeń danych wejściowych modelu wykorzystano pakiety statystyczne R i WinBUGS.

#### 7.1.1 Struktura modelu

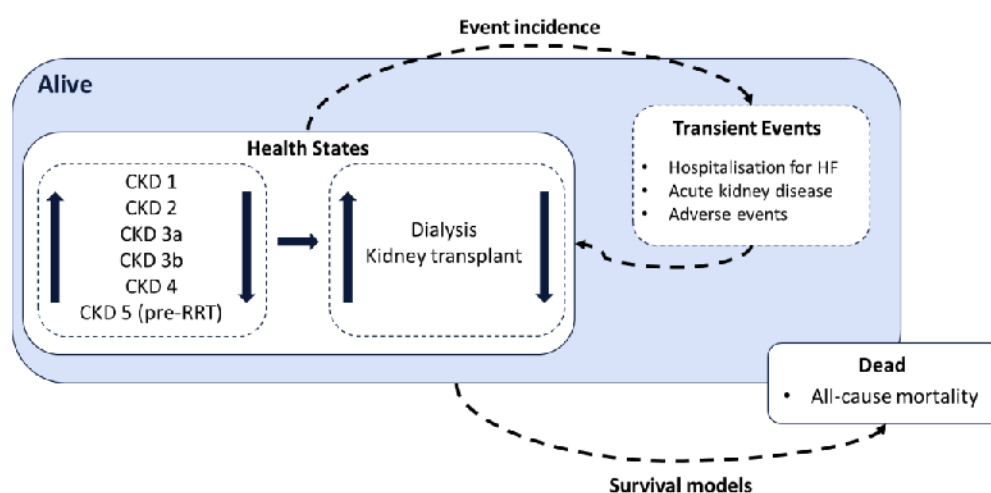
Wykorzystany model jest modelem Markowa (Ryc. 1).

Progresję przewlekłej choroby nerek modelowano poprzez przejścia między dyskretnymi stanami zdrowia opisanymi stopniami PChN oraz terapią nerkozastępczą. Dla każdego stanu określono spadek użyteczności oraz wyniki zdrowotne.

Ponadto model pozwala uchwycić częstość występowania hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ostrego uszkodzenia nerek, za pomocą ogólnych równań estymacyjnych (*generalised estimating equations*, GEE). Stany zdrowia opisujące te zdarzenia są uważane za przemijające, tj. pacjenci pozostają w stanie zdrowia przez jeden cykl, w którym ponoszą dodatkowe koszty specyficzne dla zdarzenia i spadki użyteczności.

Śmiertelność jest modelowana poprzez zastosowanie parametrycznych równań przeżycia opisujących śmiertelność ogólną (niezależną od przyczyny) i nie jest dalej stratyfikowana ze względu na przyczynę zgonu.

Ryc. 1. Struktura modelu.



\*CKD stage - kategorie PChN; HF - niewydolność serca; RRT - leczenie nerkozastępcze.

Pacjenci mają określone prawdopodobieństwo przerywania leczenia dapagliflozyną na każdy cykl z powodu nietolerancji lub z innych powodów. U pacjentów przerywających leczenie dapagliflozyną częstość zdarzeń jest taka sama, jak u pacjentów otrzymujących placebo, a ponoszone koszty związane są jedynie ze stosowaniem terapii standardowej.

Model DAPA-CKD został opracowany przy uwzględnieniu opinii ekspertów klinicznych, w tym [REDACTED]

[REDACTED]), którzy przekazali uwagi co do struktury modelu oraz wyników. [REDACTED]

[REDACTED] zapewnił farmakoekonomiczne wsparcie w zakresie struktury modelu.

## 7.1.2 Modelowanie

Model rozpoczyna proces Markowa opisany kodem VBA, aby uchwycić przejścia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek przez każdy ze stanów zdrowia w oparciu o zmienne w czasie prawdopodobieństwa przejścia oszacowane na podstawie skorygowanych krzywych przeżycia: opisujących częstość zgonu i ogólnych równań estymacyjnych szacujących częstość występowania zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek.

Dla każdego ramienia skonstruowano macierz przejścia opisującą ruch między poszczególnymi stanami zdrowia z poprzedniego cyklu, aby zapewnić tabele wynikowe dotyczące występowania zdarzeń i przeżycia.

Zgodnie z charakterystyką populacji wejściowej do badania DAPA-CKD, pacjenci mogą być rozmieszczeni we wszystkich dostępnych stanach zdrowia w momencie rozpoczęcia modelowania. Po utworzeniu jednostkowych tabel wynikowych model zwraca sumaryczne wyniki, tj. odsetki chorych w danym stanie zdrowia, częstość występowania zdarzeń, koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Podejście do modelowania danych dotyczących przeżycia jest zgodne z metodami zalecanymi przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do analizy

danych dotyczących przeżycia wraz z badaniami klinicznymi. Głównym uzasadnieniem dopasowania parametrycznej krzywej zamiast bezpośredniego wykorzystania danych z krzywej Kaplana-Meiera jest umożliwienie ekstrapolacji poza okres obserwacji. Proces dopasowywania i wyboru równania przeżycia był zgodny z opublikowanymi wytycznymi.<sup>11,12</sup> Analizowano standardowe parametryczne funkcje przeżycia: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gompertza, gamma oraz uogólniony gamma (patrz tabela poniżej).

Funkcje przeżycia oceniano pod względem dopasowania w trakcie badania za pomocą kryterium informacyjnego Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*). Następnie opracowano model na podstawie komentarzy ekspertów klinicznych, w tym ██████████

██████████ którzy udzielili iteracyjnych opinii dotyczących wykorzystanych czynników ryzyka, ich szacunkowego wpływu na wyniki oraz wyników długoterminowej ekstrapolacji wygenerowanych w modelu.

Przedstawiono dwa zestawy równań przeżycia: jeden dostosowany tylko do stosowania dapagliflozyny i dopasowany indywidualnie do odpowiednich predefiniowanych subpopulacji chorych i drugi wykorzystujący jedno równanie przeżycia skorygowane pod kątem kluczowych cech pacjenta, które można wykorzystać do oszacowania wyników w dowolnej subpopulacji pacjentów w badaniu DAPA-CKD.

Tab. 3. Parametryczne równania przeżycia.

Rozkład	Funkcja przeżycia	Parametr		
Wykładniczy	$e^{-\lambda t}$	lambda	-	-
Weibulla	$e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k}$	kształtu	skali	-
Log-logistyczny	$\frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta}$	kształtu	skali	-
log-normalny	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{\ln t - \mu}{\sqrt{2}\sigma}\right)$	średnia (mu)	odchylenie standardowe (SD)	-
Gompertza	$\frac{\lambda}{e^\beta(1-e^{\theta t})}$	kształtu	skali	-
Gamma	$f(t; \alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha t^{\alpha-1} e^{-\beta t}}{\Gamma(\alpha)}$ $S(t; \alpha, \beta) = 1 - \gamma(\alpha, \beta t) / \Gamma(\alpha)$ gdzie $\alpha$ jest parametrem kształtu, $\beta$ jest parametrem lambda, $\Gamma(x)$ jest funkcją gamma, $\gamma(a, b)$ jest dolną niekompletną funkcją gamma	kształtu	lambda	-
Uogólniony gamma	$1 - \Gamma_{(\lambda t)}(\rho)$ gdzie, $\Gamma_{(\lambda t)}(\rho) =$	mu	sigma	Q



	$\frac{1}{\Gamma(\rho)} \int_0^{\lambda t} u^{\rho-1} e^{-u} du$			
	jest niekompletną funkcją gamma			

### 7.1.3 Ustawienia i parametry modelu

Model został opracowany tak, aby dawać możliwość modelowania różnych subpopulacji, które są wymienione w Tab. 4, przy czym w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wnioskowaną populację, tj. dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie  $\geq 25$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie 200-5000 mg/g, leczonych dotychczas inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistami receptora angiotensyny (ARB) lub z przeciwwskazaniami do tego typu terapii. Charakterystykę chorych oraz dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla wnioskowanej subpopulacji określono na podstawie wyników badania DAPA-CKD (patrz rozdz. 7.1.4) - dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Tab. 4. Ustawienia i parametry modelu.

Rozkład	Funkcja przeżycia
Typ analizy	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza podstawowa (analiza wartości średnich)</li> <li>probabilistyczna analiza wrażliwości</li> <li>deterministyczna analiza wrażliwości</li> </ul>
Subpopulacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>pełna populacja z badania</li> <li>chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>chorzy bez cukrzycy typu 2</li> <li>chorzy z eGFR <math>&lt; 45</math></li> <li>chorzy z eGFR <math>\geq 45</math></li> <li>chorzy <math>&lt; 65</math> r.ż.</li> <li>chorzy <math>\geq 65</math> r.ż.</li> <li>PChN w przebiegu kłębuszkowego zapalenie nerek</li> <li>PChN w przebiegu nefropatii cukrzycowej</li> <li>PChN o innej etiologii</li> <li>chorzy z chorobą sercowo-naczyniową**</li> <li>populacja dodatkowa*</li> <li>chorzy z nefropatią IgA</li> <li><b>chorzy z eGFR 25-59</b></li> <li>chorzy bez cukrzycy typu 2 i choroby sercowo-naczyniowej</li> <li>chorzy bez choroby sercowo-naczyniowej</li> <li>DECLARE</li> <li>DISCOVER-CKD</li> </ul>
Długość cyklu	1 miesiąc
Horyzont czasowy analizy	dożywotni (maksymalnie 50 lat)
Charakterystyka subpopulacji	Dane demograficzne dla każdej wybranej podgrupy populacji obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>charakterystykę pacjenta,</li> <li>charakterystykę kliniczną,</li> <li>historię medyczną.</li> </ul>
Skuteczność	Parametry skuteczności obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>wybór dopasowanych lub nieskorygowanych równań dla przeżycia całkowitego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ostrego uszkodzenia nerek,</li> </ul>

Rozkład	Funkcja przeżycia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>wybór rozkładu modelu dla przeżycia całkowitego<sup>***</sup>,</li> <li>roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia,</li> <li>wybór przerwania leczenia pacjenta podczas dializy,</li> <li>wybór przerwania leczenia po 3 latach,</li> <li>przejścia między stopniami PChN,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
Koszty	<p>Parametry kosztowe obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>roczne koszty zakupu leków,</li> <li>roczne koszty stanów zdrowia<sup>^</sup>,</li> <li>koszty zdarzeń,</li> <li>koszty zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
Użyteczność	<p>Użyteczności obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>użyteczności stanów zdrowia,</li> <li>zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniami,</li> <li>zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.</li> </ul>
Wyniki analizy podstawowej	<p>W analizie podstawowej przedstawiono następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>całkowite i inkrementalne lata życia, QALY, koszty bezpośrednie, koszty społeczne<sup>^^</sup>,</li> <li>inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności,</li> <li>inkrementalny współczynnik kosztów efektywności,</li> <li>udział poszczególnych składowych kosztowych na pacjenta,</li> <li>udział poszczególnych składowych QALY na pacjenta,</li> <li>częstość występowania zdarzeń na kohortę 1000 pacjentów i związane z nią NNT, aby uniknąć jednego zdarzenia,</li> <li>czas spędzony przez pacjenta na każdym etapie PChN.</li> </ul>
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	<p>Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości są uśredniane ze wszystkich modelowanych iteracji i przedstawiane w tym samym formacie, co wyniki analizy podstawowej. Podczas przeprowadzania analizy dostępnych jest kilka dodatkowych danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wykres rozrzutu,</li> <li>krzywa akceptowalności,</li> <li>wykres konwergencji ICER.</li> </ul>
Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	<p>Koszty całkowite i inkrementalne, QALY i lata życia są zestawiane w tabelach i na wykresach typu tornado z podsumowaniem wyników ICER (koszt/QALY).</p>

\* Populacja pacjentów nieobjęta dotychczasowymi wskazaniami dla dapagliflozyny (cukrzyca typu 2 z eGFR > 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> lub niewydolność serca).

\*\* Subpopulacja z chorobą sercowo-naczyniową obejmuje pacjentów z wywiadem tętniaka aorty brzusznej, dławicy piersiowej, migotania przedsionków, trzepotania przedsionków, wszczepienia rozrusznika serca, zwężenia tętnicy szyjnej, pomostowania tętnic wieńcowych, zwężenia tętnicy wieńcowej, udaru krwotocznego, niewydolności serca, wszczepionego defibrylatora serca, udaru niedokrwiennego, zawału mięśnia sercowego, rewaskularyzacji pozawieńcowej, przeszkojowej interwencji wieńcowej, zarostowej choroby tętnic obwodowych, chirurgicznej amputacji, przemijającego napadu niedokrwienia, wady zastawkowej serca, stentu naczyniowego i arytmii komorowej.

\*\*\* Rozkłady: wykładniczy, Weibulla, Gompertza, lognormalny, log-logistyczny, gamma, uogólnione gamma.

<sup>^</sup> Pacjenci w stanie zdrowia po przeszczepie otrzymują jedynie początkowy koszt przeszczepu.

<sup>^^</sup> W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów społecznych.

### 7.1.4 Charakterystyka początkowa chorych

W Tab. 5 przedstawiano charakterystykę początkową chorych dla subpopulacji z badania DAPA-CKD z eGFR  $\geq 25$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Te cechy określają początkową dystrybucję kohorty w modelowaniu stanów zdrowia. Dane wejściowe modelu można modyfikować w formularzu użytkownika.

Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa chorych - subpopulacja pacjentów z eGFR 25-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę (wartości średnie i błąd standardowy).

Parametr	Wartości, średnia (SE)	Źródło
Wiek (lata)	████████	badanie DAPA-CKD
Kobiety	████████	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	████████	
Rasa: biała	████████	
Rasa: czarna	████████	
Rasa: inna	████████	
Palacze	████████	
Charakterystyka kliniczna		
PChN 1	████████	badanie DAPA-CKD
PChN 2	████████	
PChN 3a	████████	
PChN 3b	████████	
PChN 4	████████	
PChN 5 (przed RRT)	████████	
Dializoterapia	████████	
Przeszczep nerki	████████	
UACR: 30-300 mg/g	████████	
UACR: ≥ 300 mg/g	████████	
Cukrzyca typu 2	████████	
KZN*	████████	
ACEI	████████	
ARB	████████	
MRA	████████	

Parametr	Wartości, średnia (SE)	Źródło
Diuretyki	████████	
Potas	████████	
Ciśnienie skurczowe	████████	
Hemoglobina	████████	
Dane z wywiadu		
Niewydolność serca	████████	badanie DAPA-CKD
Zawał serca	████████	
Udar	████████	

\*KZN - kłębuszkowe zapalenie nerek; ACEI - stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny; ARB - stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensynowego; MRA - stosowanie leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego; RRT - terapia nerkozastępcza (ang. *renal replacement therapy*).

## 7.1.5 Skuteczność leczenia

### 7.1.5.1 Śmiertelność

Śmiertelność przyjęto na podstawie parametrycznych funkcji przeżycia dopasowanych do indywidualnych danych chorych z badania DAPA-CKD. Skorygowane równania przeżycia oszacowano dla populacji całkowitej z badania (patrz poniżej). W modelu uwzględniono również możliwość wyboru równań przeżycia bez korekty, które oszacowano dla populacji całkowitej oraz wybranych subpopulacji chorych, jednak nie są one dostępne dla subpopulacji chorych z eGFR 25-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, w związku z czym równań przeżycia bez korekty nie uwzględniono w niniejszej analizie.

Dla PChN w stadium 3a i 3b (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) dane analizowano łącznie tak, żeby zwiększyć mocy statystyczną. Dodatkowo, obserwowane różnice wyników między pacjentami w stadium 3a i 3b w badaniu DAPA-CKD były bardzo małe.

Zestawienie wyników AIC (kryterium informacyjne Akaikiego, ang. *Akaike Information Criterion*) dla skorygowanych funkcji przeżycia dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD przedstawiono w Tab. 6. Im niższa wartość kryterium AIC, tym lepsze dopasowanie krzywej do danych z badania (nie dotyczy przeżycia długoterminowego).

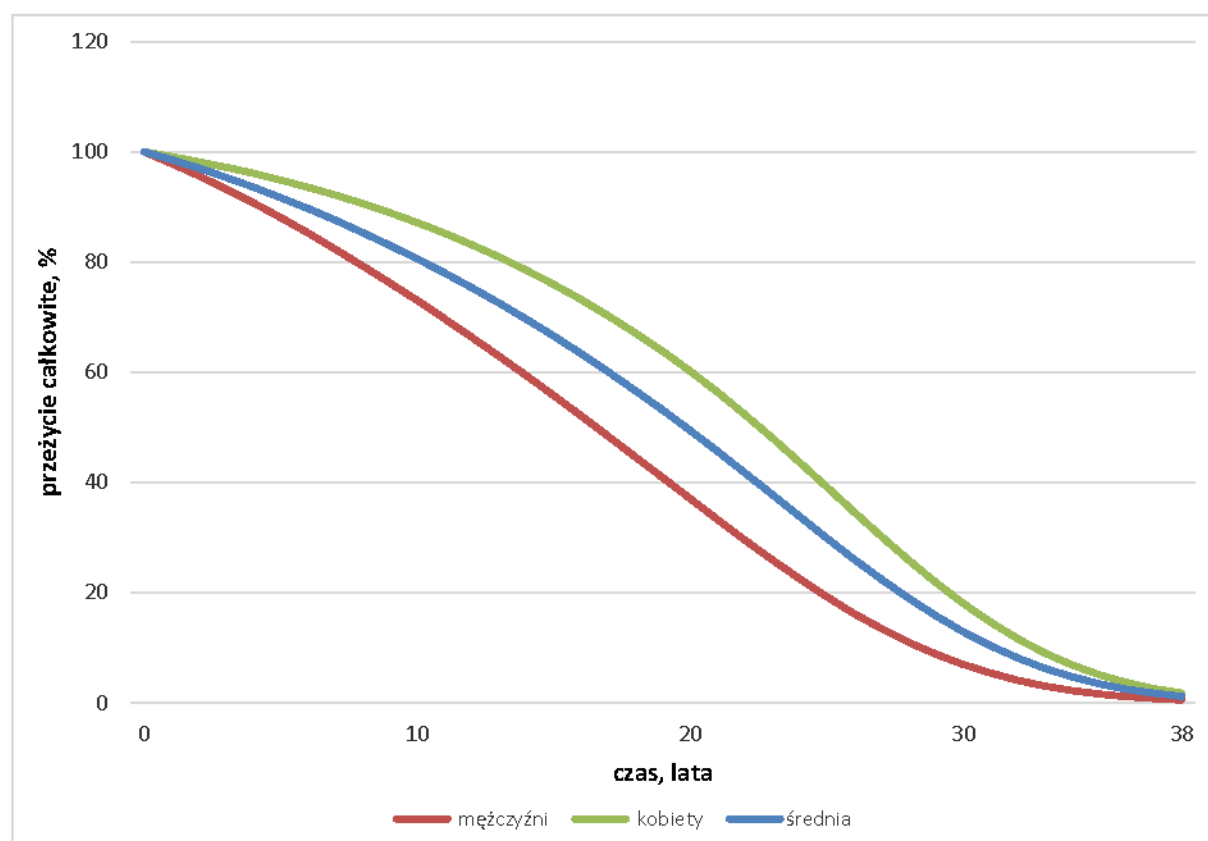
Tab. 6. Skorygowane funkcje przeżycia wg kryterium AIC.

Rozkład	Funkcja przeżycia
Log-logistyczny	5 056,32
Weibulla	5 057,33
Wykładniczy	5 061,10
Gompertz	5 061,78

Rozkład	Funkcja przeżycia
Log-normalny	5 066,77
Uogólniony gamma	5 144,07
Gamma	5 495,05

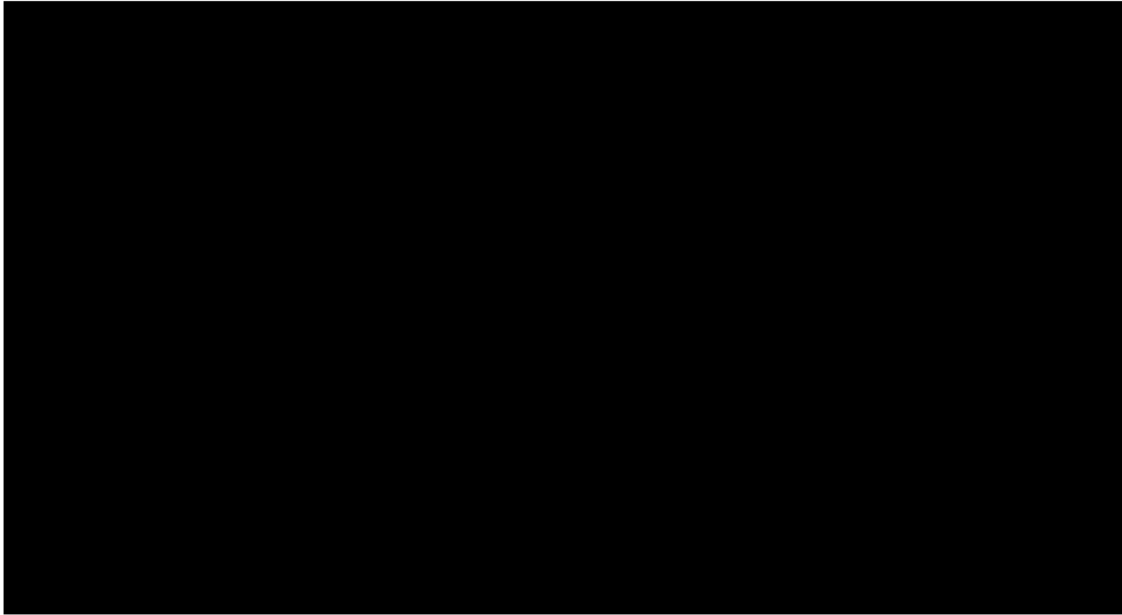
Następnie, na podstawie polskich tablic trwania życia,<sup>14</sup> oszacowano przeżycie całkowite u osób >62 rż. (średnia wieku chorych włączonych do modelu to ████████) w populacji ogólnej Polski.

Ryc. 2. Przeżycie całkowite w populacji ogólnej Polski u osób >62 rż.

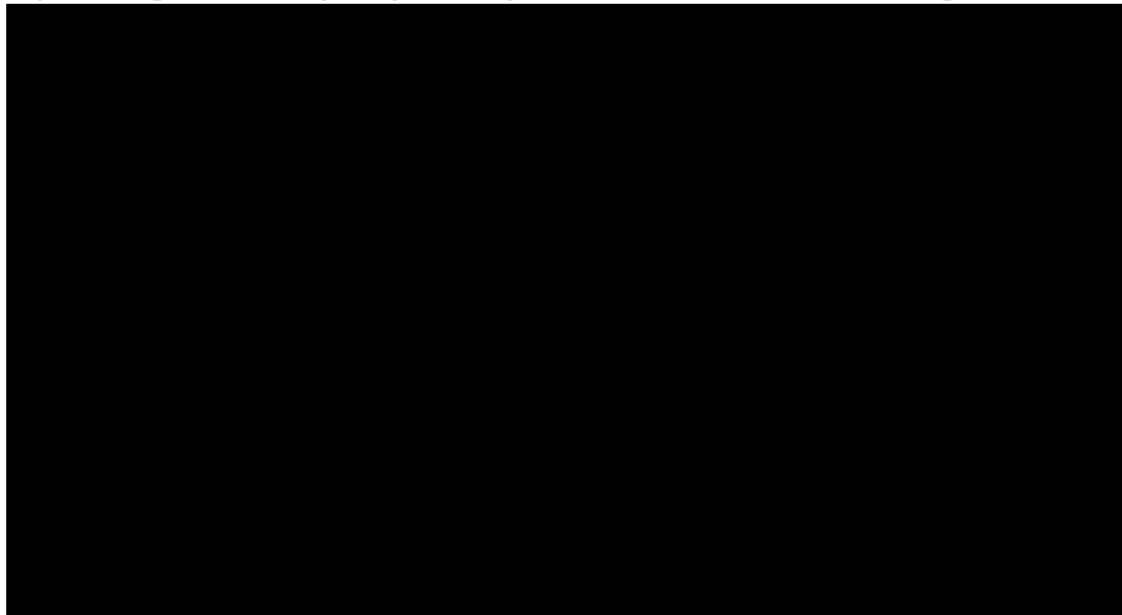


Rozkład wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma przeszacowuje przeżycie całkowite u chorych z PChN, tj. przeżycie chorych z PChN jest wyższe niż w populacji ogólnej. Jedynie zastosowanie rozkładu Gompertza i gamma nie przeszacowuje przeżycia u chorych z PChN, przy czym krzywa Gompertza wydaje się lepiej odzwierciedlać rzeczywiste długoterminowe przeżycie chorych z PChN - patrz Ryc. 3 i Ryc. 4 poniżej.

Ryc. 3. Długoterminowe przeżycie chorych z badania DAPA-CKD - rozkład Gompertza.



Ryc. 4. Długoterminowe przeżycie chorych z badania DAPA-CKD - rozkład gamma.



Dodatkowo, wybór odpowiedniego rozkładu oparto na porównaniu z danymi pozyskanymi od ekspertów, zgodnie z którymi najbardziej wiarygodne oszacowania przeżycia długoterminowego zapewnia rozkład Gompertza - patrz Ryc. 5.<sup>13</sup>

Ryc. 5. Wybór najlepiej dopasowanej krzywej przeżycia.



W związku z powyższym, w analizie podstawowej zastosowano rozkład Gompertza, natomiast rozkład gamma testowano w ramach analizy wrażliwości. W niniejszej analizie nie uwzględniono pozostałych rozkładów, ponieważ wskazywały na lepsze przeżycie chorych z PChN niż ogólnej populacji Polski.

Poniżej przedstawiono parametry dla skorygowanej funkcji przeżycia dla rozkładu Gompertza oraz rozkładu gamma.

Tab. 7. Parametry skorygowanej funkcji przeżycia dla rozkładu Gompertza.

Parametr	Wartość (95% CI)	p
Kształtu		
Lambda		
Leczenie DAPA		
Wiek		
Kobiety		
Rasa: czarna		
Rasa: biała		
Rasa: inna		
BMI kg/m <sup>2</sup>		
eGFR < 15 mL/min/1.73m <sup>2</sup>		
eGFR 15-30		
eGFR 30-60		
Hemoglobina		
Kłębuszkowe zapalenie nerek		
Skurczowe ciśnienie krwi		
Potas		
Niewydolność serca w wywiadzie		
Zawał serca w wywiadzie		
Udar w wywiadzie		
AIC		5061,78



Tab. 8. Skorygowane równania przeżycia dla rozkładu gamma testowanego w ramach analizy wrażliwości.

Rozkład, parametry	Wartość (95%CI)	p
<b>Gamma</b>		
Parametr kształtu	██████████	████
Parametr skali	██████████	████
Leczenie DAPA	██████████	████
Wiek	██████████	████
Kobiety	██████████	████
Rasa: czarna	██████████	████
Rasa: biała	██████████	████
Rasa: inna	██████████	████
BMI kg/m <sup>2</sup>	██████████	████
eGFR < 15 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	██████████	████
eGFR 15-30	██████████	████
eGFR 30-60	██████████	████
Hemoglobina	██████████	████
Kłębuszkowe zapalenie nerek	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████	████
Potas	██████████	████
Niewydolność serca w wywiadzie	██████████	████
Zawał serca w wywiadzie	██████████	████
Udar w wywiadzie	██████████	████
AIC	5,495,05	

AIC: kryterium informacyjne Akaike.

W modelu uwzględniono polskie tablice trwania życia za 2020 rok na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.<sup>14</sup>

#### 7.1.5.2 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca i ostre uszkodzenie nerek

Ogólne równania estymujące wykorzystano do predykcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek, tak aby uchwycić zarówno zdarzenia pierwszorazowe, jak i powtarzające się. Parametry skorygowanych i nieskorygowanych równań zestawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Ogólne skorygowane równania estymujące wykorzystane do predykcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Parametr	Wartość (95% CI)	p
Wyraz wolny	██████████	████
Leczenie DAPA	██████████	████

Parametr	Wartość (95% CI)	p
Wiek		
Cukrzyca typu 2		
BMI kg/m <sup>2</sup>		
Rasa: czarna		
Rasa: biała		
Rasa: inna		
Palenie		
eGFR < 15 mL/min/1.73m <sup>2</sup>		
eGFR 15-30		
eGFR 30-60		
UACR: 30-300 mg/g		
UACR: ≥ 300 mg/g		
Potas		
Hemoglobina		
Niewydolność serca w wywiadzie		

Tab. 10. Ogólne skorygowane równania estymujące wykorzystane do predykcji liczby ostrego uszkodzenia nerek.

Parametr	Wartość (95% CI)	p
Wyraz wolny		
Leczenie DAPA		
Rasa: czarna		
Rasa: biała		
Rasa: inna		
eGFR < 15 mL/min/1.73m <sup>2</sup>		
eGFR 15-30		
eGFR 30-60		
Kłębuszkowe zapalenie nerek		
Zawał serca w wywiadzie		
Potas		
Hemoglobina		
Niewydolność serca w wywiadzie		

Tab. 11. Ogólne nieskorygowane równania estymujące wykorzystane do predykcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ostrego uszkodzenia nerek.

Subpopulacja	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca		Ostre uszkodzenie nerek	
	Parametr	DAPA	Parametr	DAPA

Subpopulacja	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca		Ostre uszkodzenie nerek	
Pełna populacja z badania	██████	██████	██████	██████
Chorzy z cukrzycą typu 2	██████	██████	██████	██████
Chorzy bez cukrzycy typu 2	██████	██████	██████	██████
Chorzy z eGFR <45	██████	██████	██████	██████
Chorzy z eGFR ≥45	██████	██████	██████	██████
Chorzy <65 r.ż.	██████	██████	██████	██████
Chorzy ≥65 r.ż.	██████	██████	██████	██████
PChN w przebiegu kłębuszkowego zapalenie nerek	██████	██████	██████	██████
PChN w przebiegu nefropatii cukrzycowej	██████	██████	██████	██████
PChN o innej etiologii	██████	██████	██████	██████
Populacja dodatkowa*	██████	██████	██████	██████
Nefropatia IgA	██████	██████	██████	██████
Chorzy z eGFR <50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	██████	██████	██████	██████

### 7.1.6 Przejścia między stanami w przewlekłej chorobie nerek

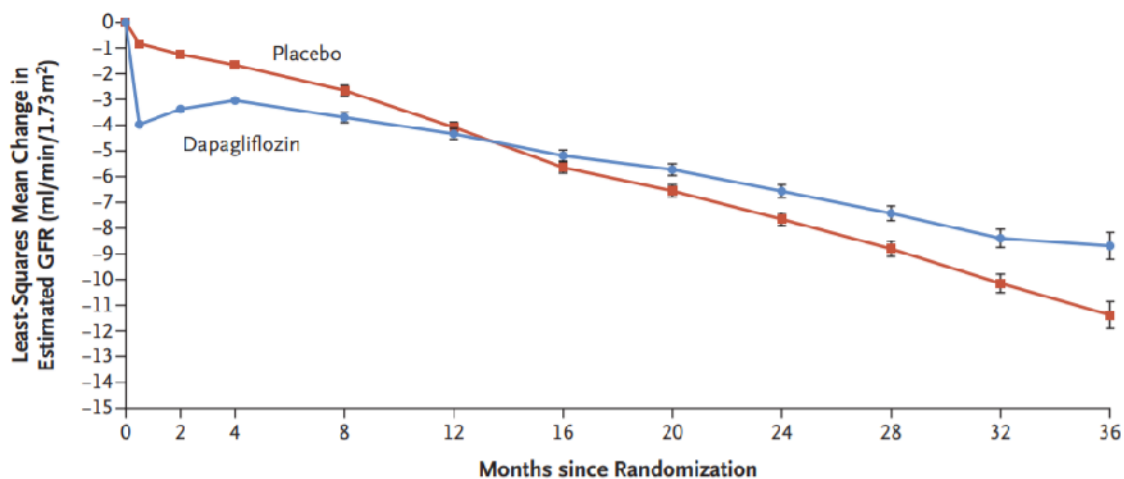
Macierze przejścia między stanami dla ramienia dapagliflozyny i leczenia standardowego określono na podstawie danych z badania DAPA-CKD. Oddzielne macierze definiują przejścia w miesiącach od zera do czwartego i po czwartym miesiącu, aby modelować średni eGFR spójnie z tym obserwowanym w badaniu DAPA-CKD. W przejściach między stanami wyodrębniono pierwsze cztery miesiące, aby uchwycić zmianę trendu obserwowaną w średnim eGFR w badaniu DAPA-CKD. Dapagliflozyna (podobnie jak inne inhibitory SGLT2) była związana z początkowym spadkiem eGFR, po którym nastąpił nominalny wzrost w ciągu pierwszych czterech miesięcy badania. Po tym okresie oba ramiona leczenia są dobrze przybliżone linią prostą (Ryc. 6).

Miesięczne prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia zdefiniowanymi przez kategorie PChN i progresję do leczenia nerkozastępczego dla każdej grupy leczenia przedstawiono w Tab. 12 i Tab. 13.

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia obliczono na podstawie danych z miesięcznej liczby przejść przy założeniu ostatniej obserwacji (tj. założono, że pacjenci pozostają w kategorii PChN do czasu obserwacji wskazującej, że przeszli do innej kategorii). Niezależne macierze przejścia wyprowadzono na podstawie pierwszych czterech miesięcy badania DAPA-CKD, aby uwzględnić początkowy spadek eGFR obserwowany u pacjentów leczonych dapagliflozyną, przy czym druga macierz przejścia jest stosowana w piątym i kolejnych miesiącach, aby uchwycić długofalowy trend. Liczby przejść mają rozkłady wielomianowe prawdopodobieństwa, które połączono z płaskim rozkładem Dirichleta „*a priori*” przy użyciu próbkowania Gibbsa w celu uzyskania „*a posteriori*” rozkładu prawdopodobieństwa macierzy przejścia między stanami.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami, dla których nie było możliwości wiarygodnego modelowania na podstawie wyników badania DAPA-CKD („dializoterapia” oraz „przeszczep nerki”) uzupełniono na podstawie wyników przeglądu systematycznego literatury dotyczącego modelowania w PChN - publikacja Sugrue 2019.<sup>15</sup>

Ryc. 6. Zmiana eGFR obserwowana w badaniu DAPA-CKD.



Tab. 12. Macierz prawdopodobieństw przejść między kategoriami PChN dla ramienia DAPA + leczenie standardowe.

	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5 (przed RRT)	Dializoterapia	Przeszczep nerki	Źródło
Miesiąc 0-4									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 <sup>15</sup>
Przeszczep nerki									
Miesiąc 5 i kolejne (SE)									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 <sup>15</sup>
Przeszczep nerki									

Tab. 13. Macierz prawdopodobieństw przejść między kategoriami PChN dla ramienia leczenia standardowego.

	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5 (przed RRT)	Dializoterapia	Przeszczep nerki	Źródło
Miesiące 0-4 (SE)									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 <sup>15</sup>
Przeszczep nerki									
Miesiąc 5 i kolejne (SE)									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 <sup>15</sup>
Przeszczep nerki									

### 7.1.7 Przerwanie leczenia

Dane o przerywaniu leczenia przyjęto zgodnie z danymi z badania klinicznego DAPA-CKD. Przyjęto, że w każdym cyklu modelu będzie stały odsetek chorych przerywających leczenie dapagliflozyną. Chorzy, u których zostanie przerwane leczenie dapagliflozyną, są modelowani tak, jak w grupie otrzymujących placebo, tj. pacjenci nieleczeni podlegają tym samym ryzykom, kosztom i zmniejszeniu użyteczności, jak pacjenci w grupie kontrolnej.

Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia przyjęto na [REDACTED]

### 7.1.8 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Prawdopodobieństwa ciężkich zdarzeń niepożądanych lub konkretnych zdarzeń niepożądanych analizowanych w modelu zostały oszacowane w zależności od liczby zaobserwowanych zdarzeń i czasu narażenia na zdarzenie.

Częstości zdarzeń niepożądanych są specyficznym określenie dla grupy chorych leczonych dapagliflozyną i placebo w oparciu o wyniki badania DAPA-CKD.

Pacjenci przerywający leczenie dapagliflozyną przejmują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takie jak w grupie placebo. W modelu za istotne zdarzenia niepożądane przyjęto: nadmierną utratę płynów (w tym odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie), ciężką hipoglikemię, złamania, kwasicę ketonową i amputację.

Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych zestawiono w poniższej tabeli.

Tab. 14. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny i placebo na podstawie badania DAPA-CKD.

Zdarzenie niepożądane	DAPA + terapia standardowa (SE)	Placebo + terapia standardowa (SE)
Nadmierna utrata płynów	[REDACTED]	[REDACTED]
Epizod ciężkiej hipoglikemii	[REDACTED]	[REDACTED]
Złamanie	[REDACTED]	[REDACTED]
Kwasica ketonowa	[REDACTED]	[REDACTED]
Amputacja	[REDACTED]	[REDACTED]

DAPA - dapagliflozyna; SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

### 7.1.9 Użyteczności stanów zdrowia

Każdemu z modelowanych stanów zdrowia (w tym stanom przejściowym opisującym występowanie zdarzeń) przypisano użyteczności, a odsetek pacjentów przebywających w każdym stanie zdrowia informuje o narastaniu QALY w czasie.

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie zbiorczej analizy danych pojedynczych pacjentów z badania klinicznego DAPA-CKD. Na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L dopasowano mieszany model regresji liniowej. Modele mieszane wykorzystano w celu

uwzględnienia powtarzających się pomiarów i korelacji między pacjentami oraz korygowano względem stopnia PChN, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ostrego uszkodzenia nerek i zdarzeń niepożądanych. Odpowiedzi EQ-5D-5L zostały przekształcone na wartości użyteczności przy użyciu polskiego zestawu wartości użyteczności przedstawionego w publikacji Golicki 2019.<sup>16</sup>

Model uwzględnia wpływ zdarzeń (hospitalizacji z powodu niewydolności serca, ostrego uszkodzenia nerek) i zdarzeń niepożądanych na użyteczność poprzez jednorazowe zmniejszenie związane ze zdarzeniem (dekrement użyteczności). Część modelowanej kohorty będzie podlegać spadkom użyteczności związanym ze zdarzeniami niepożądanymi, uzależnionymi od leczenia i częstości występowania każdego zdarzenia niepożądanego w danym cyklu. Zmniejszenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi są stosowane do stanu zdrowia multiplikatywnie zgodnie z wytycznymi NICE.<sup>17</sup>

W analizie podstawowej wykorzystano użyteczności oszacowane na podstawie danych indywidualnych pacjentów bezpośrednio z badania DAPA-CKD przeliczonych z użyciem polskich norm. [REDACTED]

w związku z czym w modelu testowano także alternatywny zestaw użyteczności przyjęty na podstawie danych literaturowych - Tab. 15.

Formalny przegląd systematyczny alternatywnych źródeł danych przedstawiono w rozdz. 14.2.

Zestawienie użyteczności zastosowanych do parametryzacji modelu w analizie podstawowej i wrażliwości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Użyteczności uwzględnione w analizie - analiza podstawowa i analiza wrażliwości.

Stan zdrowia	DAPA-CKD/Golicki 2019	Dane literaturowe	
	Średnia (SE)	Średnia (SE)	Źródło
Stan zdrowia			
PChN 1	[REDACTED]	[REDACTED]	Jesky 2016 <sup>18</sup>
PChN 2	[REDACTED]	[REDACTED]	
PChN 3a	[REDACTED]	[REDACTED]	
PChN 3b	[REDACTED]	[REDACTED]	
PChN 4	[REDACTED]	[REDACTED]	
PChN 5	[REDACTED]	[REDACTED]	
Dializoterapia	[REDACTED]	[REDACTED]	Lee 2005 <sup>19</sup> , NHS <sup>20*</sup>
Przeszczep nerki	[REDACTED]	[REDACTED]	Lee 2005 <sup>19</sup>
[REDACTED]			
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	[REDACTED]	[REDACTED]	Briggs 2016 <sup>21^^</sup>
Ostre uszkodzenie nerek	[REDACTED]	[REDACTED]	DAPA-HF <sup>22</sup>
Zdarzenia niepożądane (dekrement użyteczności)			



Stan zdrowia	DAPA-CKD/Golicki 2019	Dane literaturowe	
Nadmierna utrata płynów	██████████	██████████	DAPA-HF <sup>22</sup>
Epizod ciężkiej hipoglikemii	██████████	██████████	Beaudet 2014 <sup>26</sup> , Currie 2016 <sup>23</sup>
Złamanie	██████████	██████████	DAPA-HF <sup>22</sup>
Kwasica ketonowa	██████████	██████████	Peasgood 2016 <sup>24</sup>
Amputacja	██████████	██████████	UKPDS 62 <sup>25</sup> , Beaudet 2014 <sup>26</sup>

^ SE założono jako 10% wartości średniej;

\* średnia ważona hemodializą i dializą otrzewnową;

^^ średnia z niewydolności serca i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (dekrement krótkoterminowy);

\*\* dane wejściowe z literatury dla użyteczności, których nie można było uzyskać na podstawie danych z badania DAPA-CKD lub były niezgodne z oczekiwanymi wartościami (np. wzrost wartości użyteczności u chorych z ciężką hipoglikemią).

## 7.2 Parametry kosztowe

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie nie szacowano kosztów pośrednich, ze względu na średni wiek chorych włączonych do modelu ██████████. Tym samym koszty pośrednie stanowią element uzupełniający (poprawiający wyniki), ale nie wpływający na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych - obwieszczenie Ministra Zdrowia<sup>8</sup>, komunikat DGL,<sup>27</sup> dane Wnioskodawcy;
- koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stadium - wyniki badania ankietowego, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2021/DSOZ i 177/2021/DSOZ;
- koszty stanów zdrowia związanych z dializoterapią i przeszczepem nerki, koszty zdarzeń, takich jak hospitalizacja z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek oraz koszty zdarzeń niepożądanych - na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ, 55/2021/DSOZ<sup>34</sup>, 129/2021/DSOZ, 167/2019/DSOZ 138/2021/DSOZ i 65/2021/DSOZ oraz AE Levemir 2014.<sup>30</sup>

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

Roczne koszty stanów zdrowia związanych z PChN w zależności od stadium określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród 3 ekspertów w dziedzinie nefrologii, przy czym odpowiedź dotyczącą kosztów uzyskano jedynie od ██████████ - koszty wskazane przez eksperta oszacowano przypisując odpowiednie wyceny wg najbardziej aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ.

Koszty dializoterapii, przeszczepu nerki oraz pojedynczych zdarzeń przyjęto bezpośrednio z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczeń MZ i Rozporządzeń MZ, mając na uwadze najwyższy poziom wiarygodności i możliwości weryfikacji. Udział poszczególnych kosztów oszacowano na podstawie danych z raportu *Przewlekła choroba nerek* opublikowanego na portalu Zdrowe Dane<sup>28</sup> oraz Statystyk NFZ<sup>38</sup> dostępnych na stronie internetowej NFZ. W celu zidentyfikowania składowych kosztów i procedur, jakie należy uwzględnić w poszczególnych kategoriach kosztów oraz odsetka pacjentów wymagających danej procedury, poszukiwano analiz ekonomicznych opartych na badaniach pierwotnych, które w sposób szczegółowy opisywały sposób szacowania kosztów zdarzeń występujących w niniejszym modelu.

W najnowszych odnalezionych na stronie internetowej AOTMiT analizach ekonomicznych koszty zdarzeń i powikłań uwzględnionych w niniejszym modelu oszacowano na podstawie uprzednio opublikowanych na stronie AOTMiT analiz weryfikacyjnych/ekonomicznych, uśredniając dane z kilku raportów oraz aktualizując dane kosztowe za pomocą wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem.<sup>29</sup> Odnaleziono 4 raporty HTA oraz 1 publikację, które szacowały koszty na podstawie danych pierwotnych, przy czym dane w 3 raportach HTA przedstawiały jedynie zagregowane koszty leczenia zdarzeń. Spośród odnalezionych raportów, jedynie w AE Levemir 2014<sup>30</sup> szczegółowo przedstawiono sposób szacowania kosztów.

Tab. 16. Źródła danych kosztowych w najnowszych analizach ekonomicznych.

Najnowsze AE	Źródło kosztów	Badania pierwotne
Invokana 2021	Invokana 2018	Levemir 2014, Lantus 2014, Invokana 2014
Forxiga 2021	Invokana 2018	Levemir 2014, Lantus 2014, Invokana 2014
	Fiasp 2019	Hałdaś 2015
	Ozempic 2020/2019	Victoza 2017 (dane zaczernione)
Ozempic 2020/2019	Trulicity 2017	Levemir 2014, Lantus 2014, Invokana 2014

W analizie wrażliwości testowano koszty zdarzeń pomniejszone i powiększone o 10% w porównaniu do analizy podstawowej.

Szczegółowe oszacowanie kosztów przedstawiono w osobnym dokumencie Excel *Koszty\_Forxiga\_CKD*.

### 7.2.1 Porównywane interwencje

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek jest lekiem dodawanym do leczenia standardowego. W modelu dapagliflozyna jest dodawana do leczenia standardowego i jest porównywana z placebo dodawanym do leczenia standardowego.

Mając na uwadze stosowanie dapagliflozyny jako leku dodawanego do leczenia standardowego oraz przy konserwatywnym założeniu utrzymania dotychczasowego dawkowania leków z terapii standardowej można założyć, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion, a jedyną dodatkową składową lekową jest koszt dapagliflozyny. Mimo to, w celu pokazania pełnego kosztu terapii w analizowanym wskazaniu, w niniejszym modelu przedstawiono również koszt leczenia standardowego.

### 7.2.1.1 Dapagliflozyna

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z dawką stosowaną w badaniu klinicznym DAPA-CKD<sup>2</sup>, zdefiniowaną dawką dobową (DDD) według Światowej Organizacji Zdrowia<sup>31</sup> oraz zalecanym dawkowaniem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.<sup>6</sup>

Oszacowanie kosztu terapii rocznej dapagliflozyną (koszt zakupu substancji czynnej) w [REDACTED] przedstawiono w poniższej tabeli.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Tab. 17. Koszt terapii rocznej dapagliflozyną (Forxiga, 10 mg, 30 tabl.), PLN.

Wariant	Koszt NFZ, PLN/opak.	Koszt NFZ+ pacjenta, PLN/opak.	Koszt roczny NFZ, PLN	Koszt roczny NFZ+pacjenta, PLN
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 7.2.1.2 Leczenie standardowe

ACEI i ARB odgrywają największą rolę w terapii chorych z PChN - opóźniają uszkodzenie nerek znacznie efektywniej niż inne leki hipotensyjne. Do badania DAPA-CKD włączono wyłącznie pacjentów, którzy byli leczeni ACEI lub ARB lub mieli przeciwwskazania do tych terapii.<sup>2</sup> Dodatkowo, w badaniu DAPA-CKD zdecydowana większość pacjentów (64,9%) przyjmowała również statyny. W związku z tym, w kosztach leczenia standardowego uwzględniono koszty preparatów jednoskładnikowych zawierających ACEI (44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone), ARB (45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz statyny (46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA), przyjmując udział w rynku wymienionych grup leków na podstawie wyjściowej charakterystyki chorych w badaniu DAPA-CKD na poziomie odpowiednio 31,5%, 66,7% i 64,9%.<sup>2</sup> Udział w rynku poszczególnych opakowań oszacowano na podstawie liczby sprzedanych DDD w okresie styczeń-wrzesień 2021.<sup>27</sup> W analizie podstawowej w koszcie NFZ uwzględniono koszty oszacowane na podstawie wartości refundacji opublikowanej w komunikacie DGL za okres styczeń-wrzesień 2021,<sup>27</sup> uwzględniającej dodatkowe koszty dla NFZ związane z refundacją opakowań wydawanych bezpłatnie seniorom. Koszt NFZ oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ,<sup>8</sup> testowano w ramach analizy wrażliwości w wariantcie 2A - koszty minimalne (patrz rozdz. 7.6.1). Koszt wspólny NFZ i pacjenta oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ.<sup>8</sup>



W kosztach przeszczepu nerki uwzględniono:

- kwalifikację do przeszczepu i monitorowanie chorych zakwalifikowanych (procedury jednorazowe) na podstawie Zarządzenia Nr 129/2021/DSOZ (ambulatorium) oraz Zarządzenia Nr 55/2021/DSOS<sup>34</sup> (hospitalizacja), zakładając zgodnie z AE Levemir 2014<sup>30</sup>, że chorzy kwalifikowani są głównie w trybie ambulatoryjnym (90%);
- wstępną diagnostykę potencjalnego dawcy żywego zgodnie z Zarządzeniem Nr 55/2021/DSOS<sup>34</sup> - 4% przeszczepów zgodnie z danymi Poltransplant za 2020 rok<sup>35</sup>;
- procedurę przeszczepu - koszt grupy JGP L94 na podstawie Zarządzenia Nr 177/2021/DSOZ;
- monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki - Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ - założono 1 wizytę w miesiącu, przy czym pierwszy miesiąc finansowany jest przez grupę L94, zatem 11 wizyt w pierwszym roku;
- leki i powikłania przeszczepu na podstawie AE Levemir 2014<sup>30</sup> z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem.<sup>29</sup>

Tab. 19. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza podstawowa.

Zdarzenie	Koszt NFZ (SE), PLN/rok	Koszt wspólny (SE), PLN/rok	Źródło danych
PChN 1	████████	████████	Wyniki badania ankietowego, Zarządzenia Prezesa NFZ (Nr 177/2021/DSOZ, 55/2021/DSOZ <sup>34</sup> , 129/2021/DSOZ, 167/2019/DSOZ), Obwieszczenie Ministra Zdrowia <sup>8</sup> , Statystyki NFZ <sup>38</sup> , AE Levemir 2014 <sup>30</sup> oraz dane literaturowe <sup>28,32,35</sup>
PChN 2	████████	████████	
PChN 3a	████████	████████	
PChN 3b	████████	████████	
PChN 4	████████	████████	
PChN 5 - przed RRT	████████	████████	
Dializoterapia	69 068,38 (6 906,84)	69 068,38 (6 906,84)	
Przeszczep nerki	65 331,42 (6 533,14)	65 331,42 (6 533,14)	

RRT - terapia nerkozastępcza; SE - błąd standardowy; założono SE na poziomie 10% średniej.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości pomniejszone i powiększone o SE (10%).

Tab. 20. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza wrażliwości.

Zdarzenie	Koszt NFZ (SE), PLN/rok	Koszt wspólny (SE), PLN/rok
Minimalne koszty		
PChN 1	████	████
PChN 2	████	████
PChN 3a	████	████

† Zgodnie z zaleceniami autorów modelu koszty przeszczepu nerki uwzględniono w komórce „Kidney transplant (initial cost)”, natomiast w komórce „Kidney transplant” wpisano 0.

Zdarzenie	Koszt NFZ (SE), PLN/rok	Koszt wspólny (SE), PLN/rok
PChN 3b	██████	██████
PChN 4	██████	██████
PChN 5 - przed dializą	██████	██████
Dializoterapia	62 161,54	62 161,54
Przeszczep nerki	58 798,28	58 798,28
<b>Maksymalne koszty</b>		
PChN 1	██████	██████
PChN 2	██████	██████
PChN 3a	██████	██████
PChN 3b	██████	██████
PChN 4	██████	██████
PChN 5 - przed dializą	██████	██████
Dializoterapia	75 975,22	75 975,22
Przeszczep nerki	71 864,57	71 864,57

### 7.2.3 Koszty zdarzeń

Koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca oszacowano jako średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP E31, E33, E34, E47, E50 i E53G na podstawie Zarządzenia Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ.

Koszt ostrego uszkodzenia nerek przyjęto jako koszt grupy JGP L82 (ostra niewydolność nerek) na podstawie Zarządzenia Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ.

Koszty zdarzeń z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta są takie same, jak z perspektywy NFZ - pacjent nie ponosi żadnych kosztów w związku z hospitalizacją.

Tab. 21. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza podstawowa.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ+chory	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4821,84 (482,18)	4821,84 (482,18)	Średnia ważona liczbą wystąpień <sup>38,*</sup> kosztów grup JGP E31, E33, E34, E47, E50 i E53G, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ
Ostre uszkodzenie nerek	4 664,00 (466,40)	4 664,00 (466,40)	JGP L82, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ

SE - błąd standardowy; założono SE na poziomie 10% średniej; \* z uwzględnieniem hospitalizacji planowych i nieplanowych.

W ramach analizy wrażliwości testowano wartości pomniejszone i powiększone o SE (10%).

Tab. 22. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza wrażliwości.

Zdarzenie	NFZ, PLN/zdarzenie	NFZ+chory, PLN/zdarzenie
Minimalne koszty		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4 339,65	4 339,65
Ostre uszkodzenie nerek	4 197,60	4 197,60
Maksymalne koszty		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	5 304,02	5 304,02
Ostre uszkodzenie nerek	5 130,40	5 130,40

## 7.2.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt nadmiernej utraty płynów przyjęto jako koszt grupy JGP K26 (Zaburzenia wodno-elektrolitowe), cukrzycowej kwasicy ketonowej - jako koszt grupy JGP K37 (Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi), natomiast koszt złamań - jako średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67 na podstawie Zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ.

Koszty hipoglikemii przyjęto jako koszt grupy JGP K35 (Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne) oraz koszty zakupu glukagonu, przyjmując zgodnie z badaniem DCCT<sup>36</sup>, że tylko 2,4% przypadków hipoglikemii jest leczona w ramach hospitalizacji, natomiast pozostałe 97,5% pacjentów przyjmuje glukagon. Sposób szacowania kosztów ciężkiej hipoglikemii oparto na metodzie wykorzystanej przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD).<sup>37</sup>

Koszty amputacji oszacowano na podstawie AE Levemir 2014 z uwzględnieniem współczynników inflacji.

Tab. 23. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza podstawowa.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ+chory	
Nadmierna utrata płynów	1641,60 (164,16)	1641,60 (164,16)	JGP K26, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ
Ciężka hipoglikemia	120,29 (12,03)	123,41 (12,34)	JGP K35, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ, glukagon: Obwieszczenie MZ <sup>8</sup> , badanie DCCT <sup>36,37</sup>
Złamania	5 270,48 (527,05)	5 270,48 (527,05)	Średnia ważona liczbą wystąpień <sup>38</sup> kosztów grup JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ
Kwasica ketonowa	2 819,46 (281,95)	2 819,46 (281,95)	JGP K37, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ



Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ+chory	
Amputacja	12 210,66 (1 221,07)	12 210,66 (1 221,07)	JGP H72, Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ, protezowanie: Obwieszczenie MZ <sup>39,40</sup> , powikłania: AE Levemir 2014 <sup>30</sup> po uwzględnieniu inflacji <sup>29</sup> , rehabilitacja: Zarządzenie Nr 138/2021/DSOZ i 65/2021/DSOZ

Wszystkie SE założono na poziomie 10% wartości średnich.

Tab. 24. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza wrażliwości.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN	
	NFZ	NFZ+chory
Minimalne koszty		
Nadmierna utrata płynów	1 477,44	1 477,44
Zdarzenia nerkowe	108,26	111,07
Zdarzenia hipoglikemiczne	4 743,43	4 743,43
Złamania	2 537,51	2 537,51
Kwasica ketonowa	10 989,59	10 989,59
Amputacja	1 477,44	1 477,44
Maksymalne koszty		
Nadmierna utrata płynów	1 805,75	1 805,75
Zdarzenia nerkowe	132,32	135,75
Zdarzenia hipoglikemiczne	5 797,53	5 797,53
Złamania	3 101,41	3 101,41
Kwasica ketonowa	13 431,72	13 431,72
Amputacja	1 805,75	1 805,75

## 7.3 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”.<sup>4</sup>

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji<sup>3</sup> 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.



## 7.4 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

Poniżej przedstawiono podsumowanie założeń i wartości głównych parametrów klinicznych i kosztowych.

Tab. 25. Podsumowanie parametrów w analizie podstawowej.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	Subpopulacja z badania DAPA-CKD (eGFR $\geq 25$ i $< 60$ )	Zgodna z populacją wnioskowaną, dane nieopublikowane	7.1.4
Horyzont czasowy	Dożywotni	Wytyczne AOTMiT <sup>3</sup>	5
Model przeżycia	Rozkład Gompertza	Najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego	7.1.5.1
Parametry funkcji przeżycia	Tab. 7	Najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego	7.1.5.1
Częstości zdarzeń	Tab. 9, Tab. 10 i Tab. 11	Badanie kliniczne DAPA-CKD <sup>2</sup>	
Przejścia między stanami zdrowia	Tab. 12 i Tab. 13	Badanie kliniczne DAPA-CKD <sup>2</sup>	7.1.6
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia	0,0617 (SE: 0,0102)	Badanie kliniczne DAPA-CKD <sup>2</sup>	7.1.7
Użyteczność stanów zdrowia	Tab. 15	Badanie kliniczne DAPA-CKD <sup>2</sup> , Golicki 2019 <sup>16</sup>	7.1.9
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Badanie kliniczne DAPA-CKD <sup>2</sup>	7.1.8
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 15	Badanie kliniczne DAPA-CKD <sup>2</sup> , Golicki 2019 <sup>16</sup> , Literatura	7.1.9
Koszty dapagliflozyny (Forxiga, 10 mg, 30 tabl.), PLN/rok	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ • ██████████	██████████	7.2.1.1
Koszty leczenia standardowego, PLN/rok	• NFZ 152,59 • Wspólna 235,35	Obwieszczenie MZ <sup>8</sup> , komunikat DGL <sup>27</sup>	7.2.1.2
Koszty stanów zdrowia	Tab. 19	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ, 55/2021/DSOZ <sup>34</sup> , 129/2021/DSOZ, 167/2019/DSOZ), Obwieszczenie MZ <sup>8</sup> , Statystyka NFZ <sup>38</sup> , AE Levemir 2014 <sup>30</sup> , dane literaturowe <sup>28, 32, 35</sup>	7.2.2

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Koszty zdarzeń	Tab. 21	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ, Statystyka NFZ <sup>38</sup>	7.2.3
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 23	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ, 129/2021/DSOZ, 138/2021/DSOZ i 65/2021/DSOZ), Obwieszczenia MZ <sup>8,39,40</sup> , Statystyka NFZ <sup>38</sup> , AE Levemir 2014 <sup>30</sup> , dane literaturowe <sup>36,37</sup>	7.2.4
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT <sup>3</sup>	7.3

Tab. 26. Podsumowanie parametrów kosztowych w analizie podstawowej.

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt zakupu leków, PLN/rok		
Dapagliflozyna - █████ opak. 10 mg 30 tabl.	█████	█████
Dapagliflozyna - █████ opak. 10 mg 30 tabl.	█████	█████
Leczenie standardowe (ACEI, ARB i statyny)	152,59	235,35
Koszt stanów zdrowia, PLN/rok, średnia (SE)		
PChN 1	██████████	██████████
PChN 2	██████████	██████████
PChN 3a	██████████	██████████
PChN 3b	██████████	██████████
PChN 4	██████████	██████████
PChN 5 (przed terapią nerkozastępczą)	██████████	██████████
Dializoterapia	69 068,38 (6 906,838)	69 068,38 (6 906,838)
Przeszczep nerki	65 331,42 (6533,142)	65 331,42 (6533,142)
Koszt zdarzeń, PLN/zdarzenie, średnia (SE)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4821,84 (482,184)	4821,84 (482,184)
Ostre uszkodzenie nerek	4 664,00 (466,40)	4 664,00 (466,40)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie, średnia (SE)		
Nadmierna utrata płynów	1641,60 (164,16)	1641,60 (164,16)
Ciężka hipoglikemia	120,29 (12,029)	123,41 (12,341)
Złamania	5 270,48 (527,048)	5 270,48 (527,048)
Kwasica ketonowa	2 819,46 (281,946)	2 819,46 (281,946)
Amputacja	12 210,66 (1 221,066)	12 210,66 (1 221,066)

## 7.5 Walidacja modelu

Przed przeprowadzeniem ostatecznej analizy, wykonano walidację modelu w celu weryfikacji technicznej poprawności. Model został przetestowany z użyciem różnych ustawień parametrów wejściowych, żeby sprawdzić, czy kierunki zmian wyników są uzasadnione. Walidacja obejmowała sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Wyniki weryfikowano pod względem logicznej spójności. Na etapie tworzenia modelu weryfikacja obejmowała:

- przegląd równań i parametrów modelu w stosunku do ich źródła, aby upewnić się, że nie występują błędy transkrypcji;
- przegląd danych wejściowych, aby upewnić się, że zostały one poprawnie zaimplementowane;
- analizę ekstremalnych wartości, aby upewnić się, że model nadal zwraca odpowiednie wyniki.

### 7.5.1 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>41</sup>/PRISMA<sup>42</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 14.1.

Kryteria włączenia:

- analizy ekonomiczne lub raporty HTA zawierające wyniki analiz kosztów-efektywności/kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek,
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek,
- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 03.11.2021 r. **nie zidentyfikowano pełnotekstowych analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych.**

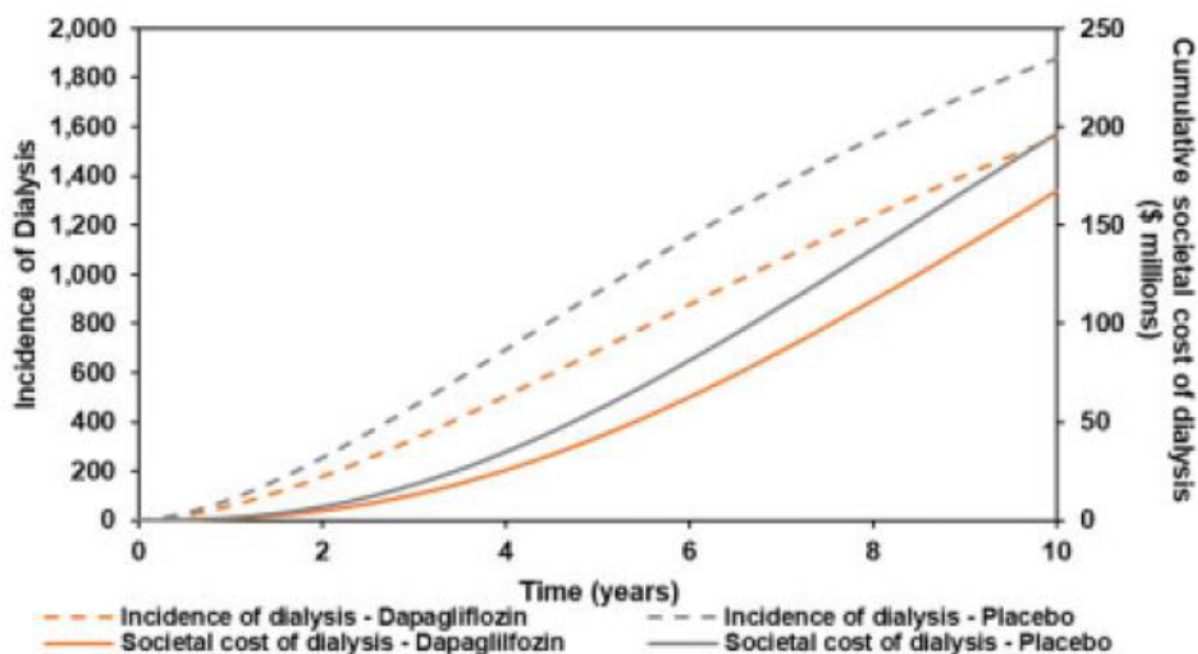
W toku wyszukiwania badań klinicznych odnaleziono 2 abstrakty konferencyjne, których celem była odpowiednio analiza efektywności kosztowej dapagliflozyny w porównaniu do

placebo w leczeniu przewlekłej choroby nerek oraz ocena korzyści społecznych wynikających z opóźnienia wejścia pacjenta w stadium przewlekłej dializoterapii.

Analizę efektywności kosztowej dapagliflozyny w porównaniu do placebo dodanych do terapii standardowej w leczeniu przewlekłej choroby nerek przeprowadzono na podstawie wyników badania DAPA-CKD w dożywotnym horyzoncie czasowym analizy z perspektywy płatnika publicznego w UK. W modelu Markowa uwzględniono ryzyka przejścia pacjenta pomiędzy poszczególnymi stadiami PChN, progresji do ESKD wymagającej przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki, jak również wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek. Śmiertelność modelowano z użyciem parametrycznych krzywych przeżycia. W modelu uwzględniono również zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania. Bezpośrednie koszty medyczne oraz wartości użyteczności przyjęto na podstawie odpowiednio danych opublikowanych oraz badania DAPA-CKD. Koszty i efekty zdrowotne dyskontowano na poziomie 3,5% rocznie. Stosowanie dapagliflozyny powodowało uzyskanie 1,79 dodatkowych lat życia w porównaniu do standardowej terapii (15,69 vs 13,90), opóźnienie progresji PChN (1,72 dodatkowych lat bez ESKD), mniej hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek (odpowiednio 19 i 26 unikniętych zdarzeń na 1000 leczonych pacjentów) oraz 0,84 dodatkowych lat w pełnym zdrowiu (8,72 vs 7,88). Pomimo wyższych kosztów w grupie dapagliflozyny w porównaniu do placebo (77 264 GBP vs 72 409 GBP), technologia okazała się kosztowo-efektywna - współczynnik ICUR wyniósł 5 817 GBP/QALY przy progu opłacalności wynoszącym w UK 20 000 GBP/QALY.<sup>43</sup>

Celem pracy drugiego zidentyfikowanego abstraktu była ocena korzyści społecznych (zdrowotnych i ekonomicznych) wynikających z opóźnienia rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych dapagliflozyną w porównaniu do placebo dodanych do terapii standardowej. Częstość występowania ESKD oszacowano na podstawie badania DAPA-CKD w 10-letnim horyzoncie czasowym. Parametryczne równania przeżycia ekstrapolowano z użyciem rozkładu Weibulla. Założono, że 62% pacjentów osiągających stadium ESKD jest leczonych za pomocą dializoterapii. Korzyści wynikające z odroczenia dializoterapii oszacowano przy użyciu średniej rocznej pensji w USA oraz odsetka czasu pracy utraconego na rzecz dializoterapii. Zastosowano 3% stopę dyskontową dla kosztów. Stosowanie dapagliflozyny powodowało opóźnienie wejścia w stadium ESKD o 2 lata w porównaniu do placebo - pacjenci w grupie placebo osiągnęli stadium ESKD po 7,8 latach, natomiast pacjenci w grupie dapagliflozyny - po 9,9 latach. W ciągu 10 lat w grupie 5000 pacjentów uniknięto 519 ESKD oraz 198 zgonów z przyczyn nerkowych. Opóźnienie rozpoczęcia dializoterapii było związane z oszczędnościami na poziomie 29,2 mln USD na 5000 pacjentów.<sup>44</sup>

Ryc. 7. Częstość występowania i koszty społeczne związane z przewlekłą dializoterapią w grupie chorych leczonych dapagliflozyną i placebo dodanymi do terapii standardowej na podstawie badania DAPA-CKD w horyzoncie 10 lat.<sup>44</sup>



### 7.5.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzono przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM<sup>41</sup>/PRISMA<sup>42</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 14.2.

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji).<sup>3</sup>

Strategia oparta na źródłach wtórnych i wartościach użyteczności stanów zdrowia uzyskanych metodami pośrednimi stanowi preferowane podejście do wyszukiwania wartości użyteczności do modelu ekonomicznego. Przewagą takiego podejścia jest standaryzacja wykorzystywanych narzędzi oraz prostota i powtarzalność pomiaru. Za źródła danych o wartościach użyteczności mogą służyć:

- 1) publikacje dotyczące wyników pierwotnych badań użyteczności,
- 2) niepublikowane dane, najczęściej pochodzące z badania klinicznego ocenianej technologii medycznej,
- 3) przeglądy systematyczne wartości użyteczności stanów zdrowia.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

W związku z powyższym, przeprowadzono przegląd systematyczny opracowań wtórnych dotyczących uwzględnionych w modelu stanów zdrowia u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Kryteria włączenia:

- przeglądy systematyczne badań pierwotnych, przeprowadzone w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek;
- opracowania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa u chorych z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stadium (konkretne wyniki oceny jakości życia), użyteczność podstawowa u chorych dializowanych i po przeszczepie nerki, spadek użyteczności związany z hospitalizacją z powodu niewydolności serca, ostrym uszkodzeniem nerek oraz zdarzeniami niepożądanymi (nadmierną utratą płynów, ciężką hipoglikemią, złamaniem, kwasicą ketonową i amputacją);
- opracowania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
  - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień, w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność.
- 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. Do dnia 03.11.2021 r. zidentyfikowano 16 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego **odnaleziono 4 przeglądy systematyczne badań opisujących użyteczności głównych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek** - patrz rozdz. 14.2.

**Dodatkowo zidentyfikowano 5 badań dotyczących dekrementów użyteczności w pozostałych analizowanych w modelu stanach zdrowia, dla których nie odnaleziono wartości w ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych, a więc: ostrego uszkodzenia nerek, nadmiernej utraty płynów, ciężkiej hipoglikemii, złamań, kwasicy ketonowej i amputacji.**

### 7.5.2.1 Użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z przewlekłą chorobą nerek odnalezione w ramach przeglądu. Zakres raportowych wartości dla przewlekłej choroby nerek mieści się w zakresie 0,54 do 0,86 w zależności od stopnia i badania. Obserwowane różnice wynikają z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie.

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji),<sup>3</sup> w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu DAPA-CKD, które stanowi najbardziej wiarygodne i kompleksowe źródło danych dla analizowanej populacji chorych. W analizie wrażliwości przyjęto wartości przede wszystkim z badania Jesky 2016,<sup>18</sup> zidentyfikowanego w dwóch najnowszych przeglądach systematycznych użyteczności (Cooper 2020<sup>45</sup> i Elshahat 2020<sup>46</sup>). Jest to badanie szacujące wartości stanów zdrowia kompleksowo dla wszystkich analizowanych w modelu stadiów przewlekłej choroby nerek, co pozwala na zastosowanie jednego zestawu użyteczności dla głównych stanów zdrowia.

Tab. 27. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek włączone do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
Cooper 2020	Briggs 2016	1767	22 krajów	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,75
				Złamania, dekrement krótkoterminowy	EQ-5D-3L	-0,31
				Złamania, dekrement długoterminowy	EQ-5D-3L	-0,12
				Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, dekrement krótkoterminowy	EQ-5D-3L	-0,08
				Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, dekrement długoterminowy	EQ-5D-3L	-0,04
				Niewydolność serca, dekrement krótkoterminowy	EQ-5D-3L	-0,10
				Niewydolność serca, dekrement długoterminowy	EQ-5D-3L	-0,11
Davison 2008	185	Kanada	Dializoterapia niezdefiniowana	HUI-2 HUI-3	0,74 0,58	
Davison 2009	185	Kanada	Dializoterapia niezdefiniowana	SF-6D	0,67	
Gorodetskaya 2005	50 PChN st. 3 65 PChN st. 4 28 PChN st. 5 271 hemodializoterapia 38 dializoterapia niezdefiniowana	USA	PChN stopnia 3	HUI-3	0,67	
			PChN stopnia 4	HUI-3	0,55	
			PChN stopnia 5	HUI-3	0,54	
			Hemodializoterapia	HUI-3	0,54	
			Dializoterapia niezdefiniowana	HUI-3	0,54	
Jardine 2017	200	Australia, Chiny, Kanada, Nowa Zelandia	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,78	
Jesky 2016	29 PChN st. 2 45 PChN st. 3a	UK	PChN stopnia 2	EQ-5D-3L	0,85	
			PChN stopnia 3a	EQ-5D-3L	0,80	



Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
		173 PChN st. 3b 423 PChN st. 4 75 PChN st. 5		PChN stopnia 3b PChN stopnia 4 PChN stopnia 5	EQ-5D-3L EQ-5D-3L EQ-5D-3L	0,80 0,74 0,73
	Lee 2005	99 hemodializoterapia 74 dializoterapia otrzewnowa 209 PChN st. 5 po przeszczepie	UK	Hemodializoterapia Dializoterapia otrzewnowa PChN stopnia 5 po przeszczepie	EQ-5D-3L EQ-5D-3L EQ-5D-3L	0,44 0,53 0,71
	Manns 2002	128	Kanada	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,60
	Manns 2009	51	Kanada	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,69
	Neri 2011	368 172 172 51 51 19 19	USA	PChN stopnia 1-2 po przeszczepie	HUI3	0,79
				PChN stopnia 3 po przeszczepie	EQ-5D-3L	0,87
					HUI3	0,75
				PChN stopnia 4 po przeszczepie	EQ-5D-3L	0,87
					HUI3	0,74
				PChN stopnia 5 po przeszczepie	EQ-5D-3L	0,82
	HUI3	0,67				
Ortega 2013	126 80	Hiszpania	PChN niezdefiniowanego stopnia	SF-6D	0,77	
				SF-6D	0,76	
Pan 2018	315	Chiny	Hemodializoterapia	SF-6D	0,75	
Wong 2019	135 41 118 103	Hong Kong	Hemodializoterapia	SF-6D	0,73	
				SF-6D	0,78	
				SF-6D	0,79	
			Dializoterapia otrzewnowa	SF-6D	0,78	
Elshahat 2020	Li 2017	512	UK	Przeszczep nerki	EQ-5D-5L	0,83
	Eriksson 2016	243	Kraje Nordyckie	PChN st. 1-3	EQ-5D-3L	0,86

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
				PChN st. 4-5	VAS	81,7
					EQ-5D-3L	0,79
					VAS	70,4
				Hemodializoterapia lub dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D-3L	0,68
					VAS	60,1
				Przeszczep nerki	EQ-5D-3L	0,82
					VAS	76,7
	Goldsmith 2016	1336	Europa	PChN st. 3-4	EQ-5D-3L	0,76
	Gunalay 2018	60	Turcja	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,60
					VAS	66,7
				Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D-3L	0,68
					VAS	58,1
	Van Haalen 2018	2233	Francja, Niemcy, Włochy, UK, Hiszpania, USA	PChN st. 3 PChN st. 4 PChN st. 5	EQ-5D-3L EQ-5D-3L EQ-5D-3L	0,82 0,78 0,71
	Jesky 2016	745	UK	PChN st. 1-2	EQ-5D-3L	0,85
					VAS	50
				PChN st. 3	EQ-5D-3L	0,80
					VAS	70
				PChN st. 4	EQ-5D-3L	0,74
					VAS	60
				PChN st. 5	EQ-5D-3L	0,73
					VAS	55
	Lowney 2015	893	Anglia, Irlandia	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,58
					VAS	58,3

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
	Mckercher 2018	95	Australia	PChN st. 5	EQ-5D-3L	0,75
Liem 2008	Sennfalt 2002	27	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,44
				Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D index	0,65
				Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,86
	Lee 2005	99 hemodializoterapia 74 dializoterapia otrzewnowa 209 przeszczep nerki	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,44
				Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D index	0,53
				Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,71
	De Wit 2002	69	Bd	Hemodializoterapia	EQ-VAS	0,60
	Manns 2003	151 hemodializoterapia 41 dializoterapia otrzewnowa	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,62
				Dializoterapia otrzewnowa	EQ-VAS	0,60
					EQ-5D index	0,56
	Wasserfallen 2004	455 hemodializoterapia 50 dializoterapia otrzewnowa	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,62
Dializoterapia otrzewnowa				EQ-VAS	0,60	
				EQ-5D index	0,58	
Cleemput 2003	29	Bd	Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,73	
Greiner 2001	58	Niemcy	Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,86	
Moons 2003	350	Bd	Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,80	
				EQ-VAS	0,75	
Polsky 2001	65-70	Bd	Przeszczep nerki	EQ-VAS	0,53-0,65 0,82-0,84	
Roderick 2005	269-314	Anglia, Walia	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,60	
				EQ-VAS	0,59-0,60	
De Wit 2001	37-59	Bd	Dializoterapia otrzewnowa	EQ-VAS	0,61	

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
Wyld 2012	Lee 2005	99 hemodializoterapia 74 dializoterapia otrzewnowa 178 przeszczep nerki	Bd	Hemodializoterapia Dializoterapia otrzewnowa Przeszczep nerki	EQ-5D index EQ-5D index EQ-5D index	0,44 0,53 0,71
	Manns 2002	128	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,60
	Manns 2003	151 hemodializoterapia 41 dializoterapia otrzewnowa	Bd	Hemodializoterapia Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D index EQ-5D index	0,62 0,56
	Manns 2007	25-26	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,58-0,71

Tab. 28. Dekreenty użyteczności dla pozostałych uwzględnionych w modelu stanów zdrowia.

Badanie	Zdarzenie	Użyteczność, średnia (SE)
DAPA-HF (dane Wnioskodawcy)	Ostre uszkodzenie nerek	████████
	Nadmierna utrata płynów	████████
	Złamanie	████████
Beudet 2014, Currie 2006	Epizod ciężkiej hipoglikemii	0,047
Peasgood 2016	Kwasica ketonowa	0,0119 (0,01)
UKPDS 62, Beudet 2014	Amputacja	0,28

## 7.6 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.<sup>3,4</sup>

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. 7.6.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 7.6.2).

### 7.6.1 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: rozkład śmiertelności, koszty stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia i horyzont czasowy analizy.

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

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

Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
1	Rozkład śmiertelności, funkcja przeżycia	Gompertza	Najlepsze dopasowanie zgodnie z opinią ekspertów	Gamma	Alternatywne dopasowanie	7.1.5.1
2A	Koszt stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia standardowego	Tab. 20, Tab. 22, Tab. 24	Wyniki badania ankietowego, Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ	Minimalne koszty zdarzeń (-10%, Tab. 20), leczenie standardowe wg obwieszczenia MZ <sup>8</sup> (Tab. 18)	Założenie arbitralne	7.2.2, 7.2.3, 7.2.4
2B				Maksymalne koszty zdarzeń (+10%), Tab. 20	Założenie arbitralne	
3	Użyteczności stanów zdrowia	Tab. 15	DAPA-CKD <sup>2</sup> /Golicki 2019 <sup>16</sup>	Tab. 15	Dane literaturowe	7.1.9
4	Horyzont czasowy	Dożywotni	Wytyczne AOTMiT <sup>3</sup>	10 lat	Alternatywny horyzont czasowy	5
5	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT <sup>3</sup>	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT <sup>3</sup>	7.3

## 7.6.2 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 500 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 dapagliflozyna jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

## 7.7 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań<sup>4</sup>, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto analizowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **166 758 PLN/QALY**<sup>47</sup>. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

W analizie z perspektywy NFZ wyniki przedstawiono z korektą odpłatności, tzn. w przypadku podwyższenia ceny zbytu netto do poziomu, który kwalifikowałby lek do odpłatności ryczałtowej - uwzględniano odpłatność ryczałtową oraz bez korekty odpłatności, tj. z zachowaniem pierwotnej odpłatności na poziomie 30%.

## 8 Wyniki analizy

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu dapagliflozyny w porównaniu do stosowania placebo.

### 8.1 Perspektywa NFZ

#### 8.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat (wartość zdyskontowana) oraz [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywoć większe wydatki w porównaniu do placebo (wyższe o [REDACTED]). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi 4 837 PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi 5 228 PLN.

Tab. 30. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 31. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ

Koszty, PLN	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
- nabycia leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- PChN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- dializoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- przeszczepu nerki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- hospitalizacji z powodu HF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- ostrego uszkodzenia nerek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Koszty, PLN	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
Łączne koszty	████████	████████	████████

Tab. 32. Wyniki kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ ██████████

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
DAPA vs PLA	5 228	4 837

### 8.1.2 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. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-żyteczności w zakresie od dominacji dapagliflozyny nad placebo ██████████ do 9 092 PLN/QALY ██████████ oraz zmienność współczynnika kosztów-efektywności w zakresie od dominacji dapagliflozyny nad placebo ██████████ do 8 381 PLN/LYG ██████████

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-żyteczności i kosztów-efektywności ma zmiana funkcji przeżycia na rozkład gamma, skrócenie horyzontu czasowego analizy do 10 lat oraz zniesienie stóp dyskontowych.

Testowana zmiana kosztów leczenia stanów zdrowia związanych z PChN w zależności od stadium, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych nie miały istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (warianty 2A i 2B).

Tab. 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ ██████████

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-żyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	████████	████████	5 228	█	████████	4 837	█
1	████████	████████	Dominacja	█	████████	Dominacja	█
2A	████████	████████	5 593	████████	████████	5 175	████████
2B	████████	████████	4 825	████████	████████	4 464	████████
3	████████	████████	5 856	████████	████████	4 837	████████
4	████████	████████	Dominacja	█	████████	Dominacja	█
5	████████	████████	9 092	████████	████████	8 381	████████

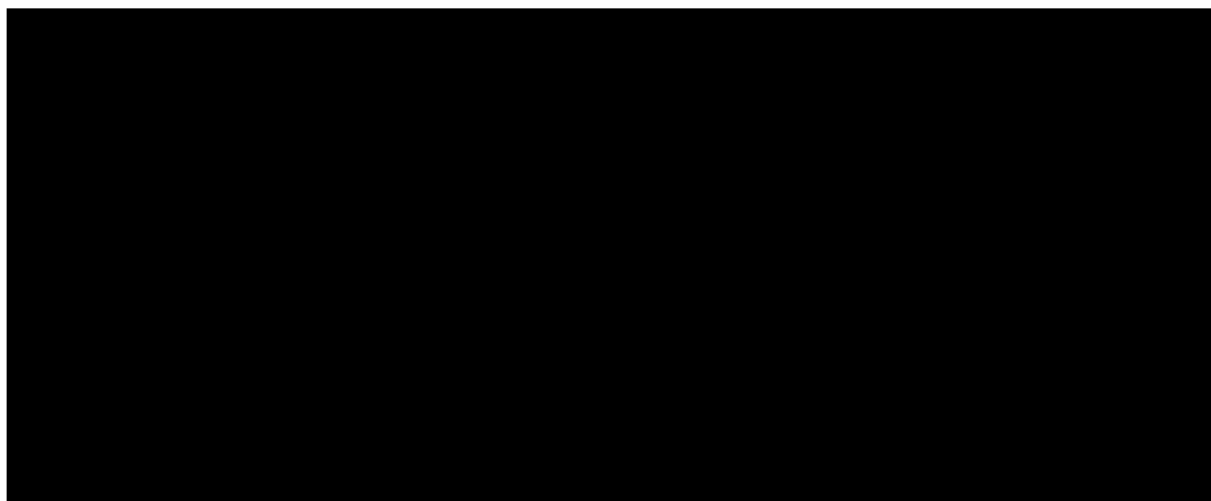
### 8.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z placebo wyniosła ██████████ PLN, natomiast średnia różnica QALY - ██████████. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do żyteczności wyniósł 5 418 PLN/QALY.

Tab. 34. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED]

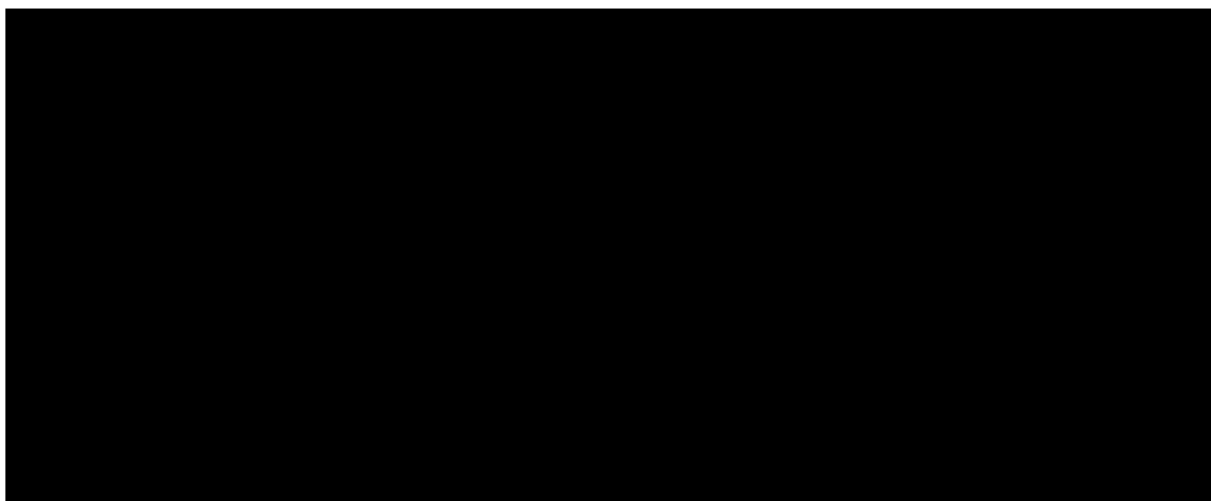
	DAPA	PLA	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY			5 418

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia dapagliflozyną w porównaniu ze stosowaniem placebo.

Ryc. 8. Wykres *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED]

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi [REDACTED] dla progu 166 758 PLN.

Ryc. 9. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ



### 8.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 166 758 PLN/QALY.

Dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 166 758 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi, należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny podnieść o [redacted] względem ceny wyjściowej [redacted]

Tab. 35. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto - korekta odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto - bez korekty odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto - korekta odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto - bez korekty odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %
5	■	■	■	■	■

## 8.2 Perspektywa wspólna

### 8.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o ■ lat (wartość zdyskontowana) oraz ■ lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywnym większe wydatki w porównaniu do placebo (wyższe o ■ PLN). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi ■ PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi ■ PLN.

Tab. 36. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
LYG	■	■	■
QALY	■	■	■

Tab. 37. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ■

Koszty, PLN	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
- nabycia leków	■	■	■
- PChN	■	■	■
- dializoterapii	■	■	■
- przeszczepu nerki	■	■	■
- hospitalizacji z powodu HF	■	■	■
- ostrego uszkodzenia nerek	■	■	■
- zdarzeń niepożądanych	■	■	■
<b>Łączne koszty</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>

Tab. 38. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ■

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
DAPA vs PLA	■	■

## 8.2.2 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. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie [REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma zmiana funkcji przeżycia na rozkład gamma oraz zniesienie stóp dyskontowych.

Testowana zmiana kosztów leczenia stanów zdrowia związanych z PChN w zależności od stadium, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych nie miały istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (warianty 2A i 2B).

Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, [REDACTED]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 8.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

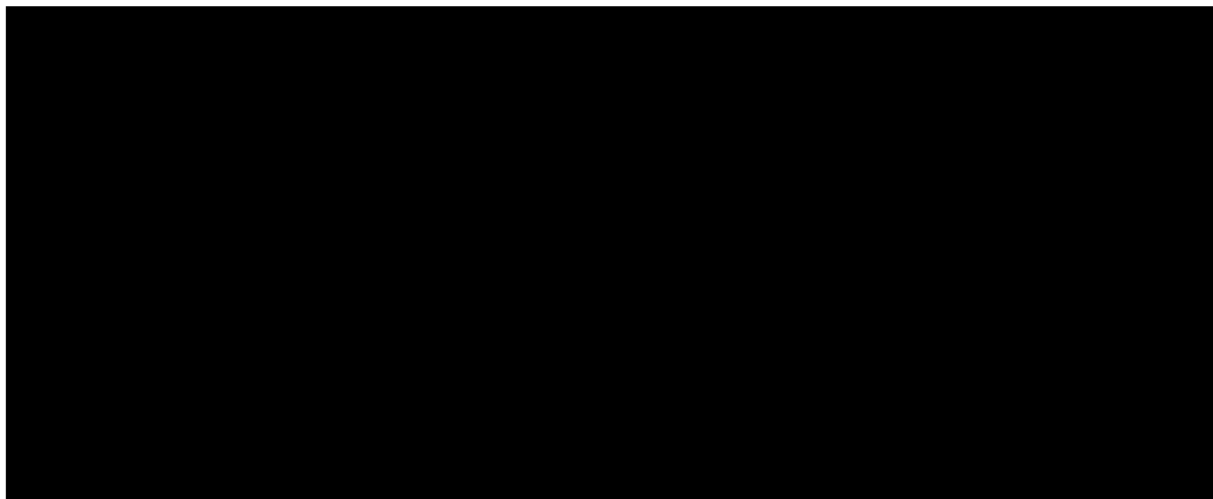
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z placebo wyniosła [REDACTED] PLN, natomiast średnia różnica QALY - [REDACTED]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do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

Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego, [REDACTED]

	DAPA	PLA	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY			[REDACTED]

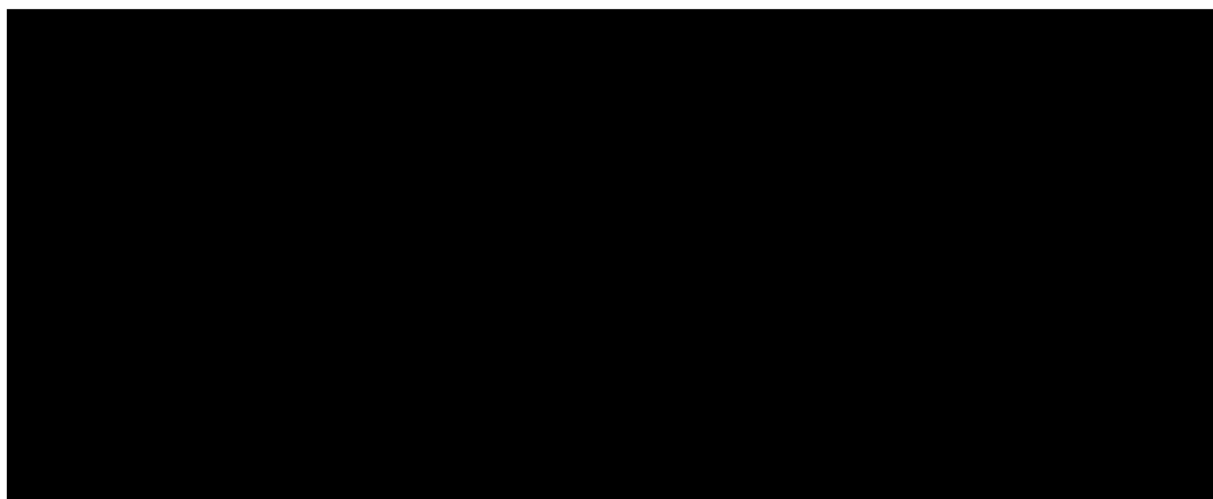
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia dapagliflozyną w porównaniu ze stosowaniem placebo.

Ryc. 10. Wykres *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego ██████████



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi ██████████ dla progu 166 758 PLN.

Ryc. 11. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego ██████████



## 8.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 166 758 PLN/QALY.

Dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 166 758 PLN/QALY.

W wariantach podstawowym analizy, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi, należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny podnieść o [REDACTED] względem ceny wyjściowej [REDACTED]

Tab. 41. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED]

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

## 9 Wyniki analizy

Przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.6) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 7.7).

Wyniki końcowe analizy przedstawiono w postaci kosztu dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR, PLN/QALY) oraz kosztu dodatkowego roku życia (ICER, PLN/LYG) uzyskanych dzięki stosowaniu dapagliflozyny w porównaniu do stosowania placebo.

### 9.1 Perspektywa NFZ

#### 9.1.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat (wartość zdyskontowana) oraz [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywotnym większe wydatki w porównaniu do placebo (wyższe o [REDACTED] PLN). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi [REDACTED] PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi [REDACTED] PLN.

Tab. 42. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
LYG	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 43. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ

Koszty, PLN	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
- nabycia leków	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- PChN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- dializoterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- przeszczepu nerki	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- hospitalizacji z powodu HF	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- ostrego uszkodzenia nerek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
- zdarzeń niepożądanych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Łączne koszty</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
DAPA vs PLA		

### 9.1.2 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. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma zmiana funkcji przeżycia na rozkład gamma oraz zniesienie stóp dyskontowych.

Testowana zmiana kosztów leczenia stanów zdrowia związanych z PChN w zależności od stadium, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych nie miały istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (warianty 2A i 2B).

Tab. 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC							
1							
2A				■			■
2B				■			■
3				■			■
4				■			■
5				■			■

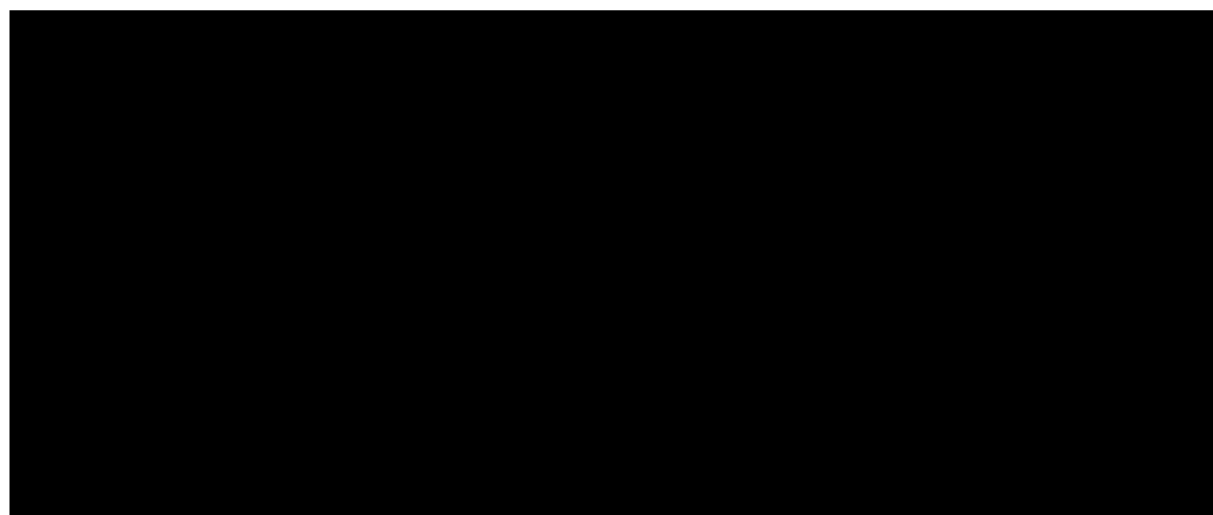
### 9.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z placebo wyniosła PLN, natomiast średnia różnica QALY. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł PLN/QALY.

Tab. 46. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED]

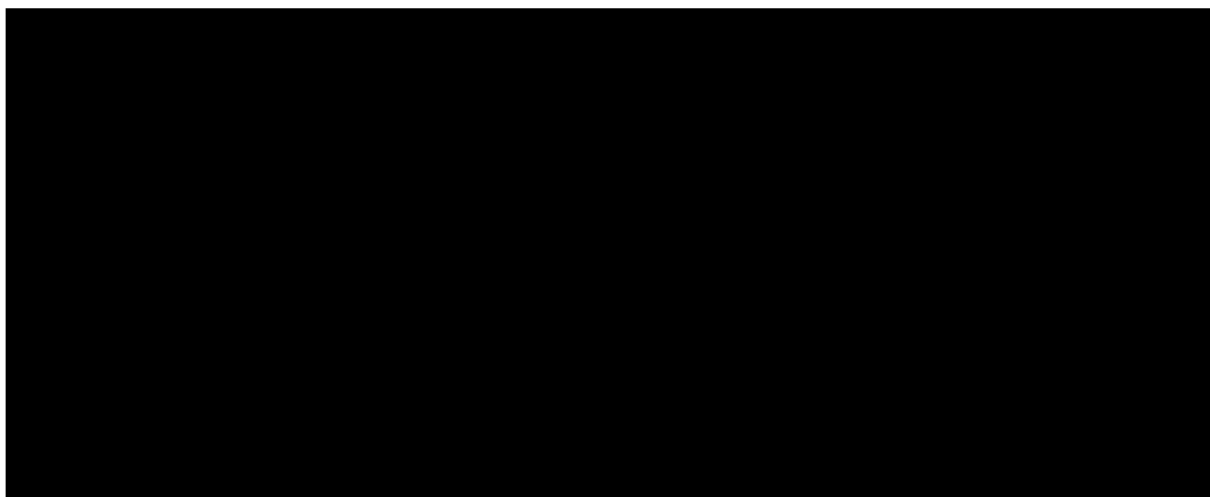
	DAPA	PLA	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY			[REDACTED]

Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia dapagliflozyną w porównaniu ze stosowaniem placebo.

Ryc. 12. Wykres *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED]

Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi [REDACTED] dla progu 166 758 PLN.

Ryc. 13. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ



### 9.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 166 758 PLN/QALY.

Dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 166 758 PLN/QALY.

W wariantcie podstawowym analizy z perspektywy NFZ, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny podnieść o [redacted] względem ceny wyjściowej [redacted]

Tab. 47. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto - korekta odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto - bez korekty odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2A	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2B	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto - korekta odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto - bez korekty odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %
5	■	■	■	■	■

## 9.2 Perspektywa wspólna

### 9.2.1 Analiza podstawowa

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o ■ lat (wartość zdyskontowana) oraz ■ lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywnym większe wydatki w porównaniu do placebo (wyższe o ■ PLN). Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi ■ PLN. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi ■ PLN.

Tab. 48. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

Parametr	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
LYG	■	■	■
QALY	■	■	■

Tab. 49. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ■

Koszty, PLN	DAPA	PLA	DAPA vs PLA
- nabycia leków	■	■	■
- PChN	■	■	■
- dializoterapii	■	■	■
- przeszczepu nerki	■	■	■
- hospitalizacji z powodu HF	■	■	■
- ostrego uszkodzenia nerek	■	■	■
- zdarzeń niepożądanych	■	■	■
<b>Łączne koszty</b>	<b>■</b>	<b>■</b>	<b>■</b>

Tab. 50. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ■

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
DAPA vs PLA	■	■

## 9.2.2 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. 7.6.1.

Wyniki analizy wykazały zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w [REDACTED]

Wyniki analizy wskazują, że największy wpływ na uzyskany współczynnik kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności ma zmiana funkcji przeżycia na rozkład gamma oraz skrócenie horyzontu czasowego analizy do 10 lat.

Testowana zmiana kosztów leczenia stanów zdrowia związanych z PChN w zależności od stadium, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych nie miały istotnego wpływu na wyniki oszacowania współczynników ICUR i ICER (warianty 2A i 2B).

Tab. 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, [REDACTED]

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]	
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2A	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

## 9.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

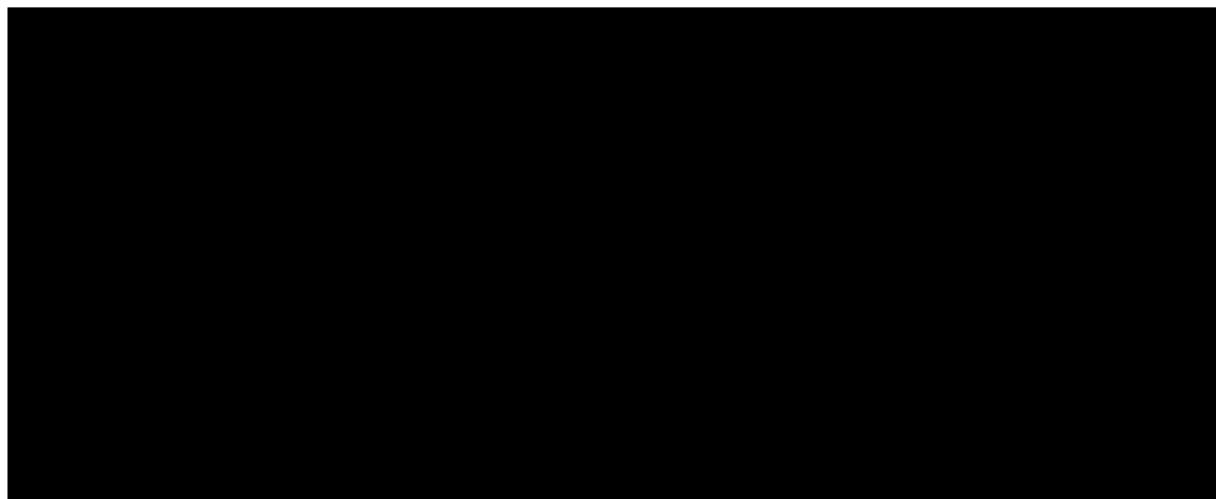
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z placebo wyniosła [REDACTED] natomiast średnia różnica QALY - [REDACTED]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności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

Tab. 52. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego, [REDACTED]

	DAPA	PLA	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
QALY	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR, PLN/QALY			[REDACTED]

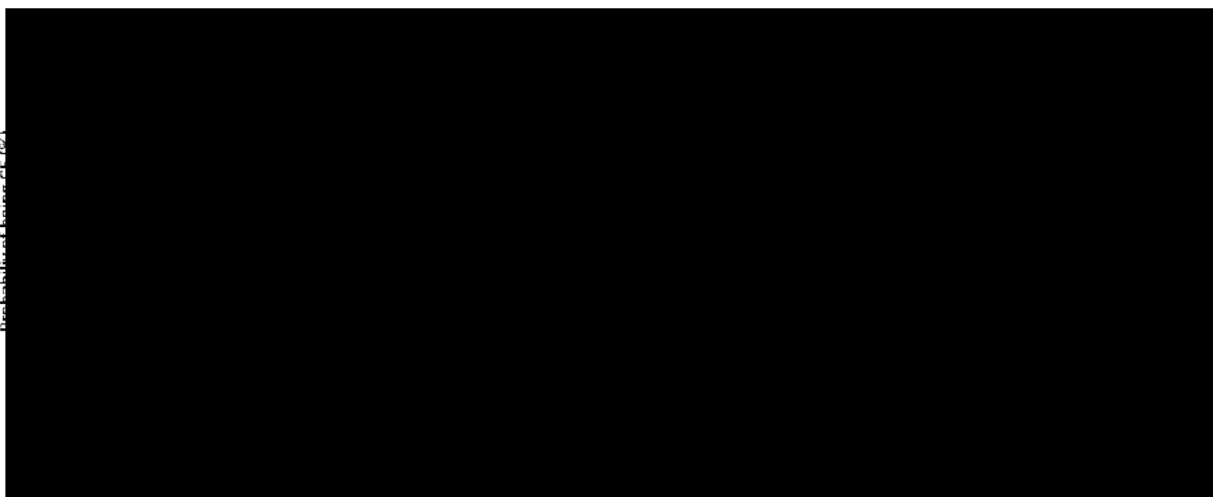
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia dapagliflozyną w porównaniu ze stosowaniem placebo.

Ryc. 14. Wykres *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi [redacted] dla progu 166 758 PLN.

Ryc. 15. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego



## 9.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 166 758 PLN/QALY.

Dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo wynik analizy w postaci współczynnika kosztów-użyteczności jest niższy od progu opłacalności dla dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie 3xPKB, tj. 166 758 PLN/QALY.

W wariacie podstawowym analizy z perspektywy wspólnej NFZ i chorego, aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny podnieść o [REDACTED] względem ceny wyjściowej (do [REDACTED]).

Tab. 53. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED]

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

## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR)  $\geq 200$  mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania klinicznego DAPA-CKD.<sup>2</sup> Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono subpopulację pacjentów z badania DAPA-CKD z eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - charakterystykę chorych oraz parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu opisano na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Zgodnie z danymi autorów modelu ekonomicznego pacjenci z eGFR  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stanowią 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR  $\geq 200$  mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR  $>5000$  mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie głównie leków ACEI/ARB i statyn zgodnie z badaniem klinicznym DAPA-CKD.<sup>2</sup>

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badania klinicznego DAPA-CKD.<sup>2</sup> W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

Do oceny kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności wykorzystano model Markowa, który zakłada, że heterogeniczność między pacjentami może być uchwycona przez uwzględnienie jednorodnych stanów zdrowia. Śmiertelność pacjentów jest modelowana poprzez zastosowanie parametrycznych równań przeżycia.

Chorzy, u których zostanie przerwane leczenie dapagliflozyną, są modelowani tak jak w grupie otrzymujących placebo; tj. pacjenci nieleczeni podlegają tym samym ryzykom, kosztom i zmniejszeniu użyteczności, jak pacjenci w grupie kontrolnej.

Każdemu z modelowanych stanów zdrowia przypisano użyteczności. Z uwagi na fakt, iż zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji),<sup>3</sup> w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu DAPA-CKD, które stanowi najbardziej wiarygodne i kompleksowe źródło danych dla analizowanej populacji chorych. Należy zauważyć, że otrzymane w





przewlekłej choroby nerek oraz ocena korzyści społecznych wynikających z opóźnienia wejścia pacjenta w stadium przewlekłej dializoterapii. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych konsekwentnie wskazywały na opłacalność stosowania dapagliflozyny, jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pomimo wzrostu kosztów, przy czym należy podkreślić, że są to jedynie doniesienia konferencyjne.

## 11 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - badanie DAPA-CKD.<sup>2</sup> Zaletą niniejszej analizy ekonomicznej jest przyjęcie parametrów modelu w oparciu o dane kliniczne dla docelowej populacji chorych oraz oszacowanie kosztów w warunkach polskich aktualnych na 24 listopada 2021 r. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

W populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] lat (wartość zdyskontowana) oraz [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywotnim większe wydatki w porównaniu do placebo [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] PLN/LYG z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi **5 228 PLN z perspektywy NFZ i [REDACTED] PLN/QALY z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta**, a więc jest znacznie niższy niż oficjalnie przyjęty przez AOTMiT ujednoczony próg opłacalności dla leków w Polsce (166 758 PLN/QALY).

Stosowanie dapagliflozyny pozwala na redukcję kosztów przewlekłej dializoterapii [REDACTED] przeszczepu nerki [REDACTED], hospitalizacji z powodu niewydolności serca [REDACTED] oraz ostrego uszkodzenia nerek [REDACTED]. Obserwowane niższe koszty wynikają z wysokiej skuteczności leku, która przekłada się m.in. na wydłużenie życia o [REDACTED] lat i zmniejszenie częstości przewlekłej dializoterapii, przeszczepu nerki, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ostrego uszkodzenia nerek.

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników, wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. W przypadku analizy z perspektywy NFZ

[REDACTED]

Należy podkreślić, że pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były znacznie poniżej progu opłacalności, a w kilku wariantach analizy wrażliwości wykazano nawet **dominację dapagliflozyny nad placebo**.

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych (patrz rozdz. 7.5.1) konsekwentnie wskazywały na opłacalność stosowania dapagliflozyny, jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pomimo wzrostu kosztów, przy czym należy podkreślić, że są to jedynie doniesienia konferencyjne.

W kontekście dostępnych dowodów naukowych dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno wymiarze klinicznym, ale również ekonomicznym (m.in. **odroczenie przewlekłej dializoterapii i przeszczepu nerki, mniej zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek**).

Dane epidemiologiczne w pełni uzasadniają stwierdzenie, że **przewlekła choroba nerek jest poważnym problemem społecznym**.<sup>48</sup> Przewlekła choroba nerek jest traktowana jako jedna z chorób cywilizacyjnych (obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych) istała się celem działań, które mają poprawić metody zapobiegania, wczesnego wykrywania i leczenia chorób nerek. W przyszłości ma to pozwolić na poprawę rokowania u chorych oraz **na zmniejszenie stale wzrastających kosztów ich leczenia, rehabilitacji i udzielanej im pomocy socjalnej**.<sup>49</sup>

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, **dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia**. Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych.<sup>50</sup> Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty leczenia nerkozastępczego, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki.<sup>51</sup> **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%),<sup>28</sup> niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

## 12 Wyniki końcowe

### Analiza z perspektywy NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie ■ dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■ Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie **5 228 PLN/QALY**. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 166 758 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad ■
- Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od **dominacji dapagliflozyny nad placebo** ■ do 9 092 PLN/QALY ■ Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 166 758 PLN/QALY.

### Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie ■ dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■ Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie ■ Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi ■ przy progu opłacalności na poziomie 166 758 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-żyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad ■
- Inkrementalne współczynniki kosztów-żyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ■ ■ Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 166 758 PLN/QALY.

## 13 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR)  $\geq 200$  mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W analizie kosztów-żyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Pierwotnie model został wykonany przez ██████████ - DAPA-CKD Cost-Effectiveness Model. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów poszczególnych stanów zdrowia, kosztów zdarzeń, a także kosztów leczenia działań niepożądanych. Ponadto, wartości użyteczności uzyskane w badaniu DAPA-CKD przeliczono z użyciem polskiego zestawu wartości użyteczności oraz uwzględniono w modelu polskie tablice trwania życia.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa z randomizowanego badania klinicznego przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby - badania DAPA-CKD. W badaniu tym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono subpopulację pacjentów z badania DAPA-CKD z eGFR  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> - charakterystykę chorych oraz parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu opisano na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę. Zgodnie z danymi autorów modelu ekonomicznego pacjenci z eGFR  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stanowią 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR  $\geq 200$  mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR  $>5000$  mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa w dwóch wariantach ██████████. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na średni wiek chorych uwzględnionych w modelu wynoszący ██████████.

Dapagliflozyna stosowana u chorych z przewlekłą chorobą nerek przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o ██████████ w pełnym zdrowiu. Niewielkie dodatkowe koszty związane ze stosowaniem dapagliflozyny powodują, że wyniki analizy ekonomicznej są wielokrotnie niższe od wartości progowej dla ICUR, a w kilku wariantach analizy wrażliwości **wykazano nawet dominację dapagliflozyny nad placebo**. Wskazuje to na bardzo wysoką kosztową-efektywność dapagliflozyny w porównaniu z placebo, przy

wielokrotnie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce ██████████ 5 228 PLN/QALY z perspektywy NFZ ██████████

Stosowanie dapagliflozyny pozwala na redukcję kosztów przewlekłej dializoterapii ██████████, przeszczepu nerki ██████████, hospitalizacji z powodu niewydolności serca ██████████ oraz ostrego uszkodzenia nerek ██████████. Obserwowane niższe koszty wynikają z wysokiej skuteczności leku, która przekłada się m.in. na wydłużenie życia o ██████████ lat i zmniejszenie częstości występowania wymienionych zdarzeń.

**Przewlekła choroba nerek jest obecnie jedną z niezaspokojonych potrzeb medycznych, w związku z brakiem nowoczesnego leczenia. Heterogeniczna etiologia i bezobjawowy charakter powodują, że choroba jest rozpoznawana późno, a leczenie przyczynowe nie jest wspierane przez leki nefroprotektcyjne, które do tej pory nie były dostępne.**

Dane epidemiologiczne w pełni uzasadniają stwierdzenie, że **przewlekła choroba nerek jest poważnym problemem społecznym**. Przewlekła choroba nerek jest traktowana jako jedna z chorób cywilizacyjnych (obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych) istniała się celem działań, które mają poprawić metody zapobiegania, wczesnego wykrywania i leczenia chorób nerek. W przyszłości ma to pozwolić na poprawę rokowania u chorych oraz **na zmniejszenie stale wzrastających kosztów ich leczenia, rehabilitacji i udzielanej im pomocy socjalnej**.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, **dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia**. Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty leczenia nerkozastępczego, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki. **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%), niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

W kontekście dostępnych dowodów naukowych **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w obszarze chorób nerek zarówno wymiarze klinicznym, jak i ekonomicznym (m.in. odroczenie przewlekłej dializoterapii i przeszczepu nerki, mniej zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek)**. Jest to obok cukrzycy i niewydolności serca trzecie wskazanie dla dapagliflozyny, dla którego wykazano wysoką kosztową-efektywność. **Wzajemne dopełnianie się dostępnych klinicznych dowodów naukowych dla powyższych wskazań, przy niskich kosztach terapii, wskazuje na wielowymiarową korzyść z dostępu do leczenia dapagliflozyną.**

## 14 Aneks

### 14.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu poszukiwano innych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych z przewlekłą chorobą nerek.

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*.<sup>52</sup>

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 03.11.2021 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

██████████ W toku prac nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	251 219
#2	Cost allocation [mh]	2 010
#3	Cost-benefit analysis [mh]	87 159
#4	Cost control [mh]	33 815
#5	Cost savings [mh]	12 423
#6	Cost of illness [mh]	29 863
#7	Cost sharing [mh]	4 627
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	251 219
#9	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	3
#10	dapagliflozin [tw]	1 848
#11	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	49
#12	xigduo [tw]	9
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	1 852
#14	"renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms]	123 648
#15	Chronic kidney disease	182 829
#16	Chronic renal disease	180 605
#17	#14 OR #15 OR #16	200 432



Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#18	#8 AND #13 AND #17	0

Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	88 361
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	162 950
#3	'Cost of illness'/exp	20 157
#4	'Cost control'/exp	71 632
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 708
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	314 516
#7	'dapagliflozin'/exp	5 129
#8	'dapagliflozin'	5 383
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	7
#10	forxiga OR farxiga	228
#11	xigduo	41
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	5 389
#13	'chronic kidney failure'/exp	172 438
#14	'Chronic Kidney Disease'	99 602
#15	'Chronic Renal Disease'	5 696
#16	#13 OR #14 OR #15	194 040
#17	#6 AND #12 AND #16	14

Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 03.11.2021 r.

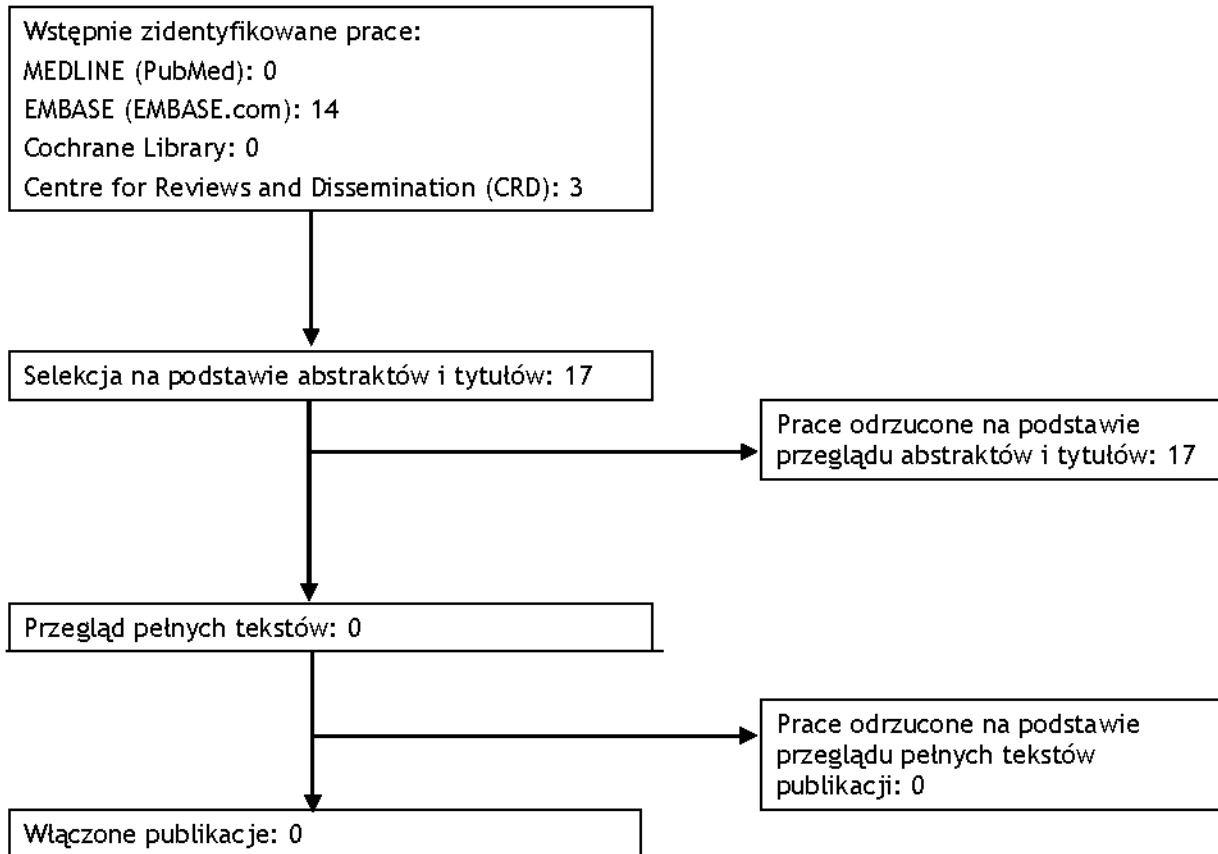
Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 081
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 417
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	598
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	443
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	844
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 081
#8	dapagliflozin	1 355
#9	forxiga OR farxiga	92

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#10	xigduo	4
#11	#8 OR #9 OR #10	1 357
#12	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	7 095
#13	'Chronic Kidney Disease'	13 744
#14	'Chronic Renal Disease'	12 049
#15	#12 OR #13 OR #14	19 037
#16	#7 AND #11 AND #15	0

Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 03.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'dapagliflozin'	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	xigduo	0
#4	#1 OR #2 OR #3	17
#5	cost*	24 376
#6	#4 AND #5	3

Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek (diagram QUOROM<sup>41</sup>/PRISMA<sup>42</sup>).



## 14.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

W celu wykonania walidacji zewnętrznej modelu, poszukiwano innych badań oceniających użyteczność stanów zdrowia u chorych z przewlekłą chorobą nerek dla stanów zdrowia analizowanych w modelu.

W procesie wyszukiwania badań zastosowano uprzednio zaprojektowaną strategię dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*) - Tab. 58. Strategia została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

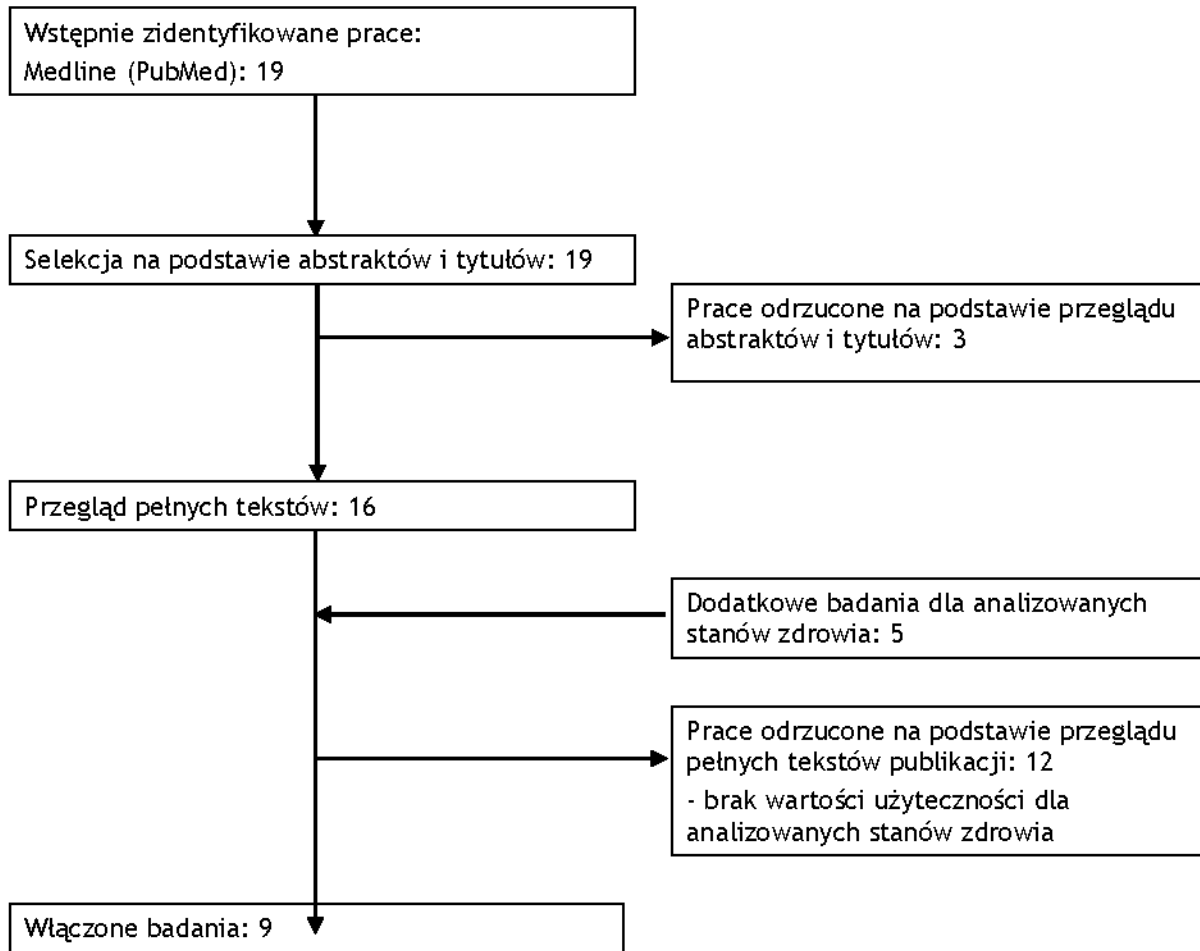
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty, rodzaju lub języka publikacji.

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████

Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 03.11.2021 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms]	123 648
#2	Chronic kidney disease	182 829
#3	Chronic renal disease	180 605
#4	#1 OR #2 OR #3	200 432
#5	stage[tw] OR stages[tw]	1 182 769
#6	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	30 453
#7	#4 AND #5 AND #6	324
#8	#7 AND Filters: Systematic Review	19

Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM<sup>41</sup>/PRISMA<sup>42</sup>).



Tab. 59. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego		
1	Cooper 2020	Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Sep 21;18(1):310.
2	Elshahat 2020	Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. <i>PLoS One</i> . 2020 Mar 24;15(3):e0230512.
3	Liem 2008	Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. <i>Value Health</i> . 2008 Jul-Aug;11(4):733-41.
4	Wyld 2012	Wyld M, Morton RL, Hayen A, Howard K, Webster AC. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life in chronic kidney disease treatments. <i>PLoS Med</i> . 2012;9(9):e1001307.
Dodatkowe badania dla analizowanych stanów zdrowia		
1	Beaudet 2014	Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. <i>Value Health</i> . 2014;17(4):462-70.
2	Currie 2006	Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 2006;22(8):1523-34
3	Peasgood 2016	Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. <i>Med Decis Making</i> . 2016 Nov;36(8):1020-33.
4	UKPDS 62	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). <i>Medical Decision Making</i> . 2002;22(4):340-9.
5	DAPA-HF	Dane Wnioskodawcy

Tab. 60. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Boateng EA, East L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. <i>J Ren Care</i> . 2011 Dec;37(4):190-200.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
2	Chuasuwana A, Pooripussarakul S, Thakkinstian A, Ingsathit A, Pattanaprathep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2020 Jun 18;18(1):191. doi: 10.1186/s12955-020-01449-2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
3	Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015 Mar 3;2015(3):CD010523. doi: 10.1002/14651858.CD010523.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Glover C, Banks P, Carson A, Martin CR, Duffy T. Understanding and	Brak wartości

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
	assessing the impact of end-stage renal disease on quality of life: a systematic review of the content validity of self-administered instruments used to assess health-related quality of life in end-stage renal disease. <i>Patient</i> . 2011;4(1):19-30.	użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
5	Gopaluni S, Sherif M, Ahmadouk NA. Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016 Nov 7;11(11):CD010690. doi: 10.1002/14651858.CD010690.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
6	Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, Craig JC, Johnson DW, Sutanto B, Ruospo M, Tong A, Strippoli GF. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2017 Apr 23;4(4):CD011998. doi: 10.1002/14651858.CD011998.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
7	Ren Q, Shi Q, Ma T, Wang J, Li Q, Li X. Quality of life, symptoms, and sleep quality of elderly with end-stage renal disease receiving conservative management: a systematic review. <i>Health Qual Life Outcomes</i> . 2019 May 3;17(1):78. doi: 10.1186/s12955-019-1146-5.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
8	Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2014 Jun 18;(6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
9	Suwabe T, Barrera-Flores FJ, Rodriguez-Gutierrez R, Ubara Y, Takaichi K. Effect of online hemodiafiltration compared with hemodialysis on quality of life in patients with ESRD: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>PLoS One</i> . 2018 Oct 18;13(10):e0205037. doi: 10.1371/journal.pone.0205037.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
10	Tsai HB, Chao CT, Chang RE, Hung KY, COGENT Study Group. Conservative management and health-related quality of life in end-stage renal disease: a systematic review. <i>Clin Invest Med</i> . 2017 Jun 26;40(3):E127-E134.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
11	van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF, Vogt L, de Borst MH, van Ginhoven TM, Kruijff S; Dutch Hyperparathyroid Study Group (DHSG). Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2017 Nov 1;32(11):1902-1908.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
12	Zhao QG, Zhang HR, Wen X, Wang Y, Chen XM, Chen N, Sun Y, Liu H, Lu PJ. Exercise interventions on patients with end-stage renal disease: a systematic review. <i>Clin Rehabil</i> . 2019 Feb;33(2):147-156.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

### 14.3 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ<sup>4</sup>

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	8.1.1, 8.2.1, 9.1.1, 9.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	7.6, 8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1.2, 9.1.3, 9.2.2, 9.2.3	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?	7.5.1, 14.1	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 i 9	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	8 i 9	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	8 i 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,	8 i 9	tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowaną technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	8 i 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 prognozy,	8.1.4, 8.2.4, 9.1.4, 9.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	7.4	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 5, 7, 7.4	tak



	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	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,	■	■
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?	■	■
6	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,	5, 7.3, 8, 9	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?		wartości dyskontowania
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?	7.5.2, 14.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	7.6	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	7.6	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	8.1.2, 8.1.3, 8.2.2, 8.2.3, 9.1.2, 9.1.3, 9.2.2, 9.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 8.1, 9.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 8.2, 9.2	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?	14.1, 14.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	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

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO. ....	15
Tab. 2. Cena dapagliflozyny (Forxiga®, 10 mg, 30 szt.) uwzględniona w analizie. ....	17
Tab. 3. Parametryczne równania przeżycia. ....	24
Tab. 4. Ustawienia i parametry modelu. ....	25
Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa chorych - subpopulacja pacjentów z eGFR 25-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę (wartości średnie i błąd standardowy). ....	28
Tab. 6. Skorygowane funkcje przeżycia wg kryterium AIC. ....	29
Tab. 7. Parametry skorygowanej funkcji przeżycia dla rozkładu Gompertza. ....	32
Tab. 8. Skorygowane równania przeżycia dla rozkładu gamma testowanego w ramach analizy wrażliwości. ....	33
Tab. 9. Ogólne skorygowane równania estymujące wykorzystane do predykcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca. ....	33
Tab. 10. Ogólne skorygowane równania estymujące wykorzystane do predykcji liczby ostrego uszkodzenia nerek. ....	34
Tab. 11. Ogólne nieskorygowane równania estymujące wykorzystane do predykcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ostrego uszkodzenia nerek. ....	34
Tab. 12. Macierz prawdopodobieństw przejść między kategoriami PChN dla ramienia DAPA + leczenie standardowe. ....	37
Tab. 13. Macierz prawdopodobieństw przejść między kategoriami PChN dla ramienia leczenia standardowego. ....	38
Tab. 14. Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny i placebo na podstawie badania DAPA-CKD. ....	39
Tab. 15. Użyteczności uwzględnione w analizie - analiza podstawowa i analiza wrażliwości. ....	40
Tab. 16. Źródła danych kosztowych w najnowszych analizach ekonomicznych. ....	42
Tab. 17. Koszt terapii rocznej dapagliflozyną (Forxiga, 10 mg, 30 tabl.), PLN. ....	43
Tab. 18. Koszt rocznego leczenia standardowego, PLN. ....	44
Tab. 19. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza podstawowa. ....	45
Tab. 20. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza wrażliwości. ....	45
Tab. 21. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza podstawowa. ....	46
Tab. 22. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza wrażliwości. ....	47
Tab. 23. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza podstawowa. ....	47
Tab. 24. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza wrażliwości. ....	48
Tab. 25. Podsumowanie parametrów w analizie podstawowej. ....	49
Tab. 26. Podsumowanie parametrów kosztowych w analizie podstawowej. ....	50
Tab. 27. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek włączone do przeglądu. ....	56
Tab. 28. Dekrementy użyteczności dla pozostałych uwzględnionych w modelu stanów zdrowia. ....	60

Tab. 29. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów- użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	62
Tab. 30. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	64
Tab. 31. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	64
Tab. 32. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	65
Tab. 33. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED] [REDACTED] .....	65
Tab. 34. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED] [REDACTED] .....	66
Tab. 35. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	67
Tab. 36. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	68
Tab. 37. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDACTED] .....	68
Tab. 38. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDACTED] .....	68
Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, [REDACTED] .....	69
Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego, [REDACTED] .....	69
Tab. 41. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED] .....	71
Tab. 42. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	72
Tab. 43. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED] ....	72
Tab. 44. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	73
Tab. 45. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ [REDACTED] [REDACTED] .....	73
Tab. 46. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ [REDACTED] [REDACTED] .....	74
Tab. 47. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ [REDACTED] .....	75
Tab. 48. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa. ....	76
Tab. 49. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDACTED] .....	76
Tab. 50. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta [REDACTED] .....	76
Tab. 51. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, [REDACTED] .....	77
Tab. 52. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego, [REDACTED] .....	77
Tab. 53. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED] .....	79
Tab. 54. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 03.11.2021 r. ....	88
Tab. 55. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 03.11.2021 r. ....	89

Tab. 56. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 03.11.2021 r. ....	89
Tab. 57. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 03.11.2021 r. ....	90
Tab. 58. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 03.11.2021 r. ....	92
Tab. 59. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	94
Tab. 60. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.....	94

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura modelu.....	23
Ryc. 2. Przeżycie całkowite w populacji ogólnej Polski u osób >62 rż.....	30
Ryc. 3. Długoterminowe przeżycie chorych z badania DAPA-CKD - rozkład Gompertza.....	31
Ryc. 4. Długoterminowe przeżycie chorych z badania DAPA-CKD - rozkład gamma.....	31
Ryc. 5. Wybór najlepiej dopasowanej krzywej przeżycia.....	32
Ryc. 6. Zmiana eGFR obserwowana w badaniu DAPA-CKD.....	36
Ryc. 7. Częstość występowania i koszty społeczne związane z przewlekłą dializoterapią w grupie chorych leczonych dapagliflozyną i placebo dodanymi do terapii standardowej na podstawie badania DAPA-CKD w horyzoncie 10 lat.....	53
Ryc. 8. Wykres <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].....	66
Ryc. 9. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].....	67
Ryc. 10. Wykres <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED].....	70
Ryc. 11. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED].....	70
Ryc. 12. Wykres <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].....	74
Ryc. 13. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ [REDACTED].....	75
Ryc. 14. Wykres <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED].....	78
Ryc. 15. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego [REDACTED].....	78
Ryc. 16. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek (diagram QUOROM <sup>41</sup> /PRISMA <sup>42</sup> ).....	91
Ryc. 17. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM <sup>41</sup> /PRISMA <sup>42</sup> ).....	93

## Piśmiennictwo

---

<sup>1</sup> Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2012. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp 18.11.2021 r.].

<sup>2</sup> Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

<sup>3</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 3.0, 2016.

<sup>4</sup> Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

<sup>5</sup> ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.

<sup>6</sup> European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Forxiga. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 12.11.2021 r.].

<sup>7</sup> Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF<sub>≤</sub>40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane - antagonistach receptora mineralokortykoidów. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/324/REK/2021%2002%2017%20B%20P%20rekomendacja%20nr%2019\\_2021%20Forxiga%20egz%20do%20wysyli\\_RTM\\_czarna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/REK/2021%2002%2017%20B%20P%20rekomendacja%20nr%2019_2021%20Forxiga%20egz%20do%20wysyli_RTM_czarna.pdf) [dostęp 12.11.2021 r.].

<sup>8</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.

<sup>9</sup> 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)

<sup>10</sup> Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 14 września 2021 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2022





- <sup>24</sup> Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. *Med Decis Making*. 2016 Nov;36(8):1020-33.
- <sup>25</sup> Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making*. 2002;22(4):340-9.
- <sup>26</sup> Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014;17(4):462-70.
- <sup>27</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - wrzesień 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8082.html> [dostęp: 23.11.2021 r.].
- <sup>28</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp 12.11.2021 r.].
- <sup>29</sup> Główny Urząd Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem. <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica> [dostęp 12.11.2021 r.].
- <sup>30</sup> Aestimo s.c. Kaczor M, Wójcik R. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014.
- <sup>31</sup> ATC/DDD Index 2021. [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/) [dostęp 12.11.2021 r.].
- <sup>32</sup> 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](http://www.izbamedpol.pl/wp-content/uploads/2019/03/opieka_koordynowana_raport_2019.pdf) [dostęp 12.11.2021 r.].
- <sup>33</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Leków. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [dostęp 12.11.2021 r.].
- <sup>34</sup> Obwieszczenie Prezesa NFZ z dnia 5 sierpnia 2021 w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Nr 55/2021/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 31 marca 2021 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne.
- <sup>35</sup> Poltransplant. Biuletyn informacyjny. Nr 1 (30) 2021. [https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn\\_2021\\_www.pdf](https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf) [dostęp 12.11.2021 r.].
- <sup>36</sup> Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995 Nov;18(11):1415-27.
- <sup>37</sup> Czupryniak L, Myśliwiec M, Jarosz-Chobot P, et al. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) w sprawie stosowania Systemu Ciągłego Monitorowania Stężenia Glukozy (CGM) u osób z cukrzycą. *Clinical Diabetology*, 2014, 3 (2). [https://journals.viamedica.pl/clinical\\_diabetology/article/view/37427/34141](https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/37427/34141) [dostęp 12.11.2021 r.].
- <sup>38</sup> Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp 12.11.2021 r.].

- <sup>39</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 2 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.
- <sup>40</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.
- <sup>41</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- <sup>42</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>43</sup> Mcewan P, Darlington O, Wheeler D, Heerspink H, Bergenheim K, Garcia Sanchez J. POS-335 Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for chronic kidney disease: a health-economic analysis of DAPA-CKD. *Kidney International Reports* (2021) 6:4 Supplement (S145-S146).
- <sup>44</sup> McEwan P, Darlington O, Boyce R, Heerspink HL, Wheeler DC, Sanchez JJG. The societal impact of delayed dialysis initiation associated with dapagliflozin based on the results of DAPA-CKD. *Nephrology Dialysis Transplantation* (2021) 36:SUPPL 1 (i77).
- <sup>45</sup> Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020 Sep 21;18(1):310.
- <sup>46</sup> Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2020 Mar 24;15(3):e0230512.
- <sup>47</sup> Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 28 października 2021 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2017-2019. <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2017-2019-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,8.html> [dostęp 02.11.2021 r.]
- <sup>48</sup> Rutkowski P, Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1177,podstawowe-wiadomosci-na-temat-przewleklej-choroby-nerek> [dostęp 15.11.2021 r.].
- <sup>49</sup> Renke M, Parszuto J, Rybacki M, Wołyniec W, Rutkowski P, Rutkowski B, Walusiak-Skorupa J, Dębska-Ślizień A. Przewlekła choroba nerek - istotne informacje dla lekarza medycyny pracy. *Medycyna Pracy* 2018;69(1):67-75.
- <sup>50</sup> MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. [http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport\\_dostep\\_do\\_swadczen\\_nefrologicznych.pdf](http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swadczen_nefrologicznych.pdf) [dostęp 15.11.2021 r.].

<sup>50</sup> [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza kliniczna. Warszawa, 2021.

<sup>51</sup> Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 13 sierpnia 2021. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp 15.11.2021 r.].

<sup>52</sup> Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp 03.11.2021 r.]