



Forxiga[®] (dapagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań

Warszawa, 2022

Autorzy

██████████
██████████
██████████

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
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

Spis treści

Spis treści	2
1 Analiza kliniczna	3
Uwaga nr 1	3
Uwaga nr 2	4
Uwaga nr 3	6
Uwaga nr 4	9
2 Analiza ekonomiczna	14
Uwaga nr 1	14
Uwaga nr 2	16
Uwaga nr 3	17
Uwaga nr 4	18
3 Analiza wpływu na budżet	20
Uwaga nr 1	20
Uwaga nr 2	30
Uwaga nr 3	32
Uwaga nr 4	33
4 Uwagi ogólne	34
Uwaga nr 1	34
Uwaga nr 2	35
Spis tabel	36
Bibliografia	37

1 Analiza kliniczna

Uwaga nr 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wskazanie wynikające z wniosku refundacyjnego obejmuje wszystkich pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Jednakże w ramach wszystkich analiz populację docelową stanowią pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR ≥25 ml/min/1,73 m² oraz <60 ml/min/1,73 m². Z uwagi na powyższe należy uwzględnić ww. zawężenie w zakresie eGFR w zapisie wskazania refundacyjnego tak, aby populacja wnioskowana odpowiadała populacji, dla której zostały opracowane analizy.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min” (ChPL Forxiga), w związku z czym w praktyce klinicznej dapagliflozyna będzie stosowana u chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m², o czym napisano w komentarzu do treści wskazania refundacyjnego w każdej części raportu. Każde leczenie powinno opierać się na ChPL i nie powinno wykraczać poza ChPL. Treść wskazania refundacyjnego nie zwalnia z obowiązku przestrzegania zapisów ChPL.

Uwaga nr 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Do analizy głównej AKL nie włączono badań DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND. Wprawdzie badania te nie były ukierunkowane jedynie na ocenę skuteczności leku w niewydolności nerek, niemniej, jak wskazał Wnioskodawca, stany chorobowe, jakimi są cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek przenikają się wzajemnie, a w powyższych badaniach PChN stanowiła jedno z kryteriów włączenia. Wnioskodawca argumentuje ponadto, iż w badaniach tych w ramach oceny skuteczności nie oceniono klinicznie istotnych punktów końcowych, a jedynie parametry laboratoryjne. Powyższe nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykluczenia powyższych badań z analizy głównej ze względu na fakt, iż oceniano w nich zmiany eGFR - wskaźnika, na podstawie którego ocenia się stopień zaawansowania choroby i który został wykorzystany do zdefiniowania stanów zdrowia w analizie ekonomicznej.

W związku z powyższym badania DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND należy uwzględnić w analizie głównej AKL.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu i udowodnionej skuteczności w leczeniu cukrzycy typu 2, natomiast celem AKL była ocena skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek, w tym także u chorych bez współwystępującej cukrzycy typu 2. Kryteria włączenia do analizy głównej AKL obejmowały badania, w których udział wzięli chorzy z przewlekłą chorobą nerek bez względu na współwystępowanie cukrzycy typu 2, niewydolności serca czy innych chorób - byli to też chorzy z PChN bez żadnych chorób towarzyszących. Sformułowanie o przenikających się stanach chorobowych było uzasadnieniem dla włączenia badań do analizy dodatkowej.

W badaniach DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 i DIAMOND kryteria włączenia świadczące o przewlekłej chorobie nerek, tj. eGFR i UACR były niezgodne z wnioskowanym wskazaniem i niemożliwe było wygenerowanie danych dla subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² oraz UACR ≥ 200 mg/g (w odróżnieniu od DAPA-CKD, gdzie dane te były dostępne, choć nieopublikowane). Konieczność leczenia ACEI/ARB lub stwierdzone przeciwwskazania do tych terapii przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną również nie we wszystkich badaniach były wymagane.

Tab. 1. Kryteria włączenia do badań uwzględnionych w AKL.

Punkt końcowy	eGFR, ml/min/1,73 m ²	UACR, mg/g	Wcześniejsze leczenie ACEI/ARB	Chorzy bez cukrzycy typu 2
Wnioskowane wskazanie	25-59	≥200	tak	tak
DAPA-CKD	25-59* i 25-75	200-5000	tak	tak
DELIGHT	25-75	30-3500	tak	nie
DERIVE	45-59	bd	nie	nie
Kohan 2014	30-59	bd	nie	nie
DIAMOND	≥25	500-3500**	tak	tak

* dane nieopublikowane; ** proteinuria.

W związku z powyższym, badań DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 i DIAMOND nie należy stawiać na równi z badaniem DAPA-CKD - badania te powinny pozostać opisane w ramach analizy dodatkowej.

Uwaga nr 3

Opis metodyki badań, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, nie uwzględnia pełnego wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ze względu na fakt, iż wartość eGFR stanowi kryterium kwalifikacji pacjentów do leczenia, punkt końcowy rozpatrywany we wszystkich badaniach, a jednocześnie na jego podstawie określa się stany zdrowia pacjentów w modelu ekonomicznym, istnieje konieczność przedstawienia w ramach analizy klinicznej związku tego parametru laboratoryjnego z klinicznie istotnymi punktami końcowymi. W analizie nie podano również informacji o istotności klinicznej różnicy w uzyskiwanych wynikach zarówno dla parametru eGFR, jak i ACR.

W badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności leków stosowanych w terapii przewlekłej choroby nerek stosuje się twarde punkty końcowe takie jak: zgon z przyczyn nerkowych, przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (Kanda 2018). Ustalonym istotnym klinicznie punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek jest też wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek (Schievink 2015).

Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* z 2016 roku dotyczącymi oceny niewydolności nerek w przewlekłej chorobie nerek pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w ramach prewencji pierwotnej powinno być zapobieganie lub spowolnienie pogorszenia się poziomu czynności nerek, zdefiniowanego jako: klinicznie znacząca i stabilna redukcja GFR z jednym z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych lub bez (białkomocz/albuminuria, wystąpienie przewlekłej choroby nerek w stadium 3) (EMA 2016).

Celem prewencji wtórnej w PChN jest spowolnienie spadku GFR i zmniejszenie białkomoczu/albuminurii. Zalecanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest czas do uprzednio zdefiniowanej i uzasadnionej redukcji GFR, na przykład 50%. Można zastosować inne (mniejsze) wielkości procentowe, pod warunkiem że wielkość ta kwalifikuje się do określonej choroby pierwotnej lub określonych populacji pacjentów (EMA 2016).

≥50% spadek eGFR, określany również jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, od dawna uważany był jako punkt zastępczy dla określenia niewydolności nerek, jednak występuje on w bardziej zaawansowanych stadiach PChN (Levey 2014, Levin 2020). W związku z tym, zaczęto poszukiwać zastępczych punktów końcowych obrazujących pogorszenie funkcji nerek już we wcześniejszych stadiach choroby: 30-40% redukcja eGFR, roczny spadek eGFR oszacowany w oparciu o nachylenie wykresu wszystkich pomiarów eGFR (ang. *total slope*) i z wykluczeniem pomiarów wykonanych w pierwszych 3 miesiącach terapii (ang. *chronic slope*) oraz zmiana UACR.

W wyniku warsztatów zorganizowanych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z *U.S. Food and Drug Administration* przeprowadzonych w 2012 roku uznano, że 40%, a nawet 30% spadek eGFR obserwowany w ciągu 2 lub 3 lat może być stosowany jako zastępczy punkt końcowy dla schyłkowej niewydolności nerek (Levey 2014). Udowodniono wysoki wpływ redukcji eGFR na ryzyko wystąpienia ESKD. W badaniach obserwacyjnych oszacowano, że 40% spadek eGFR w ciągu 2 lat powoduje 10-krotne zwiększenie ryzyka niewydolności nerek

u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² w porównaniu do chorych ze stabilnym poziomem eGFR. Z kolei 57% redukcja eGFR (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi) w ciągu 2 lat jest związana z 32-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia niewydolności nerek u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² (Levin 2020).

W wyniku warsztatów przeprowadzonych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z *U.S. Food and Drug Administration* oraz *European Medicines Agency* w 2018 roku uznano, że roczna zmiana eGFR (ang. *total slope* i *chronic slope*) oraz 30% redukcja UACR mogą być stosowane jako surogaty (punkty zastępcze) dla progresji przewlekłej choroby nerek. Na podstawie badań obserwacyjnych oszacowano, że związek pomiędzy zmianą UACR lub eGFR (ang. *eGFR slope*) oraz progresją przewlekłej choroby nerek jest silny i zgodny. W badaniach klinicznych mediana współczynnika R² dla wpływu zmiany UACR w początkowym stadium na istotne klinicznie punkty końcowe wyniosła 0,47 [95% CI: 0,02; 0,96], natomiast u chorych z UACR >30 mg/g - 0,72 [95% CI: 0,05; 0,99]. Wspomniany wyżej współczynnik R² dla całkowitej zmiany eGFR (*total slope*) po 3 latach wynosił 0,97 [95% CI: 0,78; 1,00], natomiast dla zmiany eGFR z wykluczeniem pierwszych 3 miesięcy („*chronic slope*”) - 0,96 [0,63; 1,00]. 30% redukcja UACR lub redukcja eGFR o 0,5-1,0 ml/min/1,73 m² rocznie była związana z HR ~0,7 dla istotnego klinicznie punktu końcowego zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i badaniach klinicznych. Uznano, że zmiany albuminurii i eGFR spełniają kryteria surogatowego punktu końcowego dla progresji przewlekłej choroby nerek w pewnych warunkach, z mocniejszym wsparciem dla zmiany eGFR, niż zmiany albuminurii (Levey 2020). W badaniu Inker 2019 wykazano, że dla wystarczająco licznej próby zmiana na poziomie 0,5-1 ml/min/1,73 m² rocznie od wartości wyjściowych lub po 3 miesiącach obserwacji silnie koreluje z korzyściami klinicznymi dla punktów końcowych, takich jak podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, eGFR <15 ml/min/1,73 m² lub ESKD. Różnica pomiędzy grupami na poziomie ≥0,75 ml/min/1,73 m² uzyskana w ciągu 3 lat od wartości wyjściowych („*total slope*”) lub po 3 mies. obserwacji („*chronic slope*”) wskazuje na korzyść kliniczną w odniesieniu do progresji PChN z 96% prawdopodobieństwem (Inker 2019). U chorych z wyjściową albuminurią ≥30 mg/g, 30% redukcja wskaźnika ACR powoduje istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (Levey 2020).

Poniżej przedstawiono hierarchię punktów końcowych opartych na eGFR i UACR stosowanych w badaniach klinicznych (Levey 2020).

Tab. 2 Hierarchia punktów końcowych opartych na eGFR i ACR stosowanych w badaniach klinicznych (Levey 2020).

Punkt końcowy	Siła dowodów
Niewydolność nerek	Istotny klinicznie punkt końcowy.
Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (potwierdzone) (57% spadek eGFR)	Uzasadniony zastępczy punkt końcowy.
>40% spadek eGFR (potwierdzony)	
Średnia redukcja eGFR (<i>slope</i>) >0,5-1,0 ml/min/1,73 m ² /rok	
>30% redukcja eGFR (potwierdzona)	Prawdopodobnie uzasadniony zastępczy punkt końcowy w wielu badaniach i uzasadniony zastępczy punkt końcowy w wybranych badaniach.
>30% redukcja UACR (średnia)	

Spadek eGFR o 5 ml/min/1,73 m² w ciągu 12 miesięcy był związany z 20% wzrostem ryzyka niepowodzenia przeszczepu nerki (Mayne 2021). Nie zidentyfikowano innych doniesień na temat istotności klinicznej różnicy w uzyskiwanych wynikach dla parametru eGFR i ACR.

Uwaga nr 4

Przeegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie klinicznej nie przedstawiono wyników w zakresie jakości życia ocenianej w badaniu DAPA-CKD, co jest szczególnie istotne w kontekście wykorzystania powyższych wyników w ramach analizy ekonomicznej. Ponadto, nie przeprowadzono oszacowania parametrów skuteczności względnej w przypadku niektórych wyników zaprezentowanych w analizie dodatkowej. Powyższe braki wymagają uzupełnienia.

Wyniki dotyczące jakości życia w badaniu DAPA-CKD nie zostały jeszcze opublikowane. Jedyny odnaleziony abstrakt (McEwan 2021) dotyczył użyteczności stanów zdrowia bez wskazania różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo. W analizie ekonomicznej również przedstawiono jedynie użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu bez szczegółowych wyników dla grupy dapagliflozyny i placebo. Przedstawienie takich wyników w AKL, bez możliwości porównania obu grup, było nieuzasadnione.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia w badaniu DAPA-CKD na podstawie kwestionariusza KDQoL oraz EQ-5D-5L, które opracowano dla NICE na podstawie danych nieopublikowanych.

Kwestionariusz KDQoL (*The Kidney Disease Quality of Life*) dostarcza informacji o pacjencie z zakresu czterech obszarów: zdrowie fizyczne, zdrowie psychiczne, problemy związane z chorobą i satysfakcja z opieki medycznej. W sumie zawiera 24 pytania, które oprócz oceny zdrowia i samopoczucia pacjenta, dotyczą także wydolności w zakresie codziennych czynności życiowych i mobilności. Pytania podzielone są na 11 domen, każda z nich oceniana jest w skali od 0 do 100 punktów. Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia (Strugała 2017).

Domeny KDQoL (Strugała 2017):

KDQoL D1 - Objawy

KDQoL D2 - Wpływ choroby nerek

KDQoL D3 - Obciążenie chorobą nerek

KDQoL D4 - Stan zatrudnienia

KDQoL D6 - Jakość stosunków międzyludzkich

KDQoL D7 - Czynności seksualne

KDQoL D8 - Sen

KDQoL D9 - Wsparcie społeczne

KDQoL D10 - Wsparcie pracowników stacji dializ

KDQoL D11 - Satysfakcja pacjenta.





Tab. 3. Wyniki kwestionariusza KDQoL w badaniu DAPA-CKD na podstawie danych nieopublikowanych.

Grupa	Wiek	Ciężar ciała	Składowe składowe				Całkowite		
			Fizyczne		Funkcyjne		Całkowite	Fizyczne	Funkcyjne
			Składowe	Składowe	Składowe	Składowe			
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Lp	Imię i nazwisko	Data urodzenia	Przebieg choroby				Leczenie		
			Przebieg choroby		Przebieg choroby		Leczenie		Leczenie
			Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Przebieg choroby	Leczenie	Leczenie	Leczenie

Wyniki EQ-5D-5L

Tab. 4. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L od wartości wyjściowych: DAPA vs PLA.

CI - przedział ufności; SE - błąd standardowy.

Celem analizy dodatkowej było przedstawienie wyników skuteczności dla „nerkowych” punktów końcowych u chorych niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej AKL. Część wyników skuteczności przedstawiono na wykresach z publikacji, gdzie zawsze podany był parametr skuteczności względnej, zazwyczaj HR. Pozostałe opisane punkty końcowe dotyczyły oceny bezpieczeństwa i przedstawiono je informatywnie bez przeprowadzenia analizy statystycznej, której wyniki przy danych wejściowych w większości na poziomie kilku zdarzeń w obu grupach, nie zmieniłyby wniosków z analizy.

2 Analiza ekonomiczna

Uwaga nr 1

Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie nie omówiono szczegółowo danych wykorzystanych do oszacowania skuteczności leczenia oraz nie przedstawiono całościowo przeprowadzonych estymacji. Zaprezentowano jedynie ogólne równania estymujące dla predykcji częstości m.in. hospitalizacji z powodu niewydolności serca czy ostrego uszkodzenia nerek. W związku z powyższym istnieje konieczność szczegółowego przedstawienia powyższych oszacowań.

W analizie ekonomicznej prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami „dializoterapia” i „przeszczep nerki” ustalono na podstawie danych z publikacji Sugrue 2019. Nie opisano jednak szczegółowych wyników przeglądu Sugrue 2019, na podstawie których oszacowano powyższe prawdopodobieństwa.

W analizie ekonomicznej nie przedstawiono też odrębnych danych z badań Lee 2005, Beaudet 2014, Currie 2016, UKPDS 62 i Beaudet 2014, dotyczących jakości życia pacjentów, na podstawie których oszacowano średnie przedstawione w tabeli 15, str. 39 AE.

Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami „dializoterapia” i „przeszczep nerki” przyjęto na podstawie danych z publikacji Sugrue 2019, ponieważ w badaniu DAPA-CKD odnotowano zaledwie 6 takich przejść, spośród 121 734 wszystkich przejść zaobserwowanych w badaniu (0,005%) - 2 w grupie dapagliflozyny i 4 w grupie placebo. Sugrue 2019 jest przeglądem systematycznym, przeprowadzonym przez autorów niniejszego modelu ekonomicznego, którego celem było zidentyfikowanie badań dotyczących modelowania w przewlekłej chorobie nerek. Do przeglądu Sugrue 2019 włączono 101 badań, z czego na podstawie odpowiednio 14 i 4 obserwacji oszacowano średnie miesięczne prawdopodobieństwo przejść ze stanu „dializoterapia” do „przeszczep nerki” ($0,055/12=0,005$) i „przeszczep nerki” do „dializoterapia” ($0,082/12=0,007$). Nie zidentyfikowano innych przeglądów, które przedstawiałyby prawdopodobieństwa przejść pomiędzy tymi stanami w przewlekłej chorobie nerek.

Dane z badania Lee 2005 przedstawiono w Tab. 27, str. 55 analizy ekonomicznej. W modelu wykorzystano średnią ważoną użyteczności dla hemodializoterapii (0,44, N=99) i dializoterapii otrzewnowej (0,53, N=74), tj. 0,47.

Opracowanie Beaudet 2014 było przeglądem systematycznym badań (wyszukiwanie w bazach MEDLINE, MedlineIn-Process, Embase, EconLIT oraz National Health Service Economic Evaluation Database z datą odcięcia do maja 2012 roku), w którym poszukiwano dekrementów użyteczności dla powikłań cukrzycy typu 2 uwzględnionych w 5 dostępnych modelach dla cukrzycy typu 2 (IMS CORE Diabetes Model, UKPDS Outcomes Model, Cardiff Diabetes Model, Sheffield Diabetes Model i Centers for Disease Control and Prevention/Research Triangle Institute Type 2 Diabetes Model). W przeglądzie Beaudet 2014 wskazano preferowane badania pierwotne raportujące dekrementy użyteczności dla stanu

„ciężka hipoglikemia” (Currie 2006) oraz „amputacja” (UKPDS 62) wykorzystane w modelu. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych raportujących użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu, nieopisane wcześniej w analizie ekonomicznej. W tabeli nie uwzględniono dekrementów użyteczności oszacowanych w badaniach, ale niewykorzystanych w modelu ekonomicznym.

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych raportujących użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu.

Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
Currie 2006	1305	UK	hipoglikemia objawowa	EQ-5D	-0,0142
UKPDS 62	3192	UK	amputacja	EQ-5D	-0,280
Peasgood 2016	2470	UK	kwasicca ketonowa	EQ-5D	-0,0119

Uwaga nr 2

Analiza podstawowa zawiera dokument elektroniczny, który nie umożliwia powtórzenia wszystkich kalkulacji i oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6, jak również przeprowadzenia kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 2 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Dostarczony model elektroniczny nie umożliwia prześledzenia wszystkich oszacowań, w tym odnoszących się do skuteczności leczenia, kalkulacji dotyczących użyteczności oraz kosztów. Jednocześnie w modelu w zakładce „Equation Library” pojawiają się błędy - #N/D.

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.

Parametry równań przeżycia uwzględnionych w analizie ekonomicznej zawarte są w zakładce „Adjusted Equation Library”. Zakładka „Equation Library” dotyczy nieskorygowanych równań przeżycia i jest nieużywana w niniejszej analizie, dlatego też nie została uzupełniona danymi dla analizowanej subpopulacji chorych, co wygenerowało wskazane błędy #N/D (objaśnienie na str. 28 analizy ekonomicznej: „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 m², w związku z czym równań przeżycia bez korekty nie uwzględniono w niniejszej analizie”).

Uwaga nr 3

Analiza ekonomiczna zawiera niepełny przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby (§ 5 ust. 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Wyszukiwanie źródeł dotyczących użyteczności zawężono jedynie do przeglądów systematycznych. Nie przeprowadzono wyszukiwania badań pierwotnych (choćby opublikowanych po dacie wyszukiwania z ostatniego odnalezionego przeglądu). Podejście takie jest nieuzasadnione.

Zgodnie z Aneksem 2 Wytycznych Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: „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.”

Ponadto, 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).

W związku z powyższym, w analizie podstawowej wykorzystano zestaw wartości użyteczności oszacowany na podstawie danych indywidualnych pacjentów bezpośrednio z badania DAPA-CKD przeliczonych z użyciem polskich norm. Z kolei, w analizie wrażliwości wykorzystano zestawy użyteczności pochodzące z badań pierwotnych zidentyfikowanych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych.

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. Brakujące dekrementy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych przyjęto zgodnie z pierwotnymi założeniami autorów modelu - wartości te były już wcześniej używane w modelu ekonomicznym dla dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca ocenionym przez AOTMiT (AWA DAPA HF).

Uwaga nr 4

Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 oraz nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 1 i 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Ze względu na fakt, iż koszty stanów zdrowia związane z poszczególnymi stanami w modelu oparto jedynie na opiniach ekspertów, a w analizie wrażliwości przyjęto arbitralnie wartość minimalną i maksymalną dla powyższych założeń, istnieje konieczność przeprowadzenia w ramach analizy wrażliwości oszacowań uwzględniających alternatywne źródło powyższych danych.

Jako alternatywne źródło kosztów stanów zdrowia przyjęto koszty oszacowane w UK, opublikowane przez NICE (NICE 2021), przeliczone po średnim kursie funta brytyjskiego z dnia 12.01.2022 r. (1 GBP=5,4345) (NBP 2022). Przyjęto takie same koszty stanów zdrowia dla perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Błąd standardowy przyjęto na poziomie 10%. Zgodnie z założeniami deterministycznej analizy wrażliwości, wszystkie pozostałe parametry ustawiono tak, jak w analizie podstawowej.

Tab. 6. Koszty stanów zdrowia (koszty brytyjskie przeliczone na PLN).

Parametry	Koszt, PLN	SE
Koszt stanów zdrowia, PLN/rok, średnia (SE)		
PChN 1	6 583,41	658,341
PChN 2	6 583,41	658,341
PChN 3a	6 583,41	658,341
PChN 3b	6 583,41	658,341
PChN 4	23 051,25	2305,125
PChN 5 (przed terapią nerkozastępczą)	80 822,81	8082,281
Dializoterapia	175 862,65	17586,265
Przeszczep nerki	146 908,88	14690,888
Koszt zdarzeń, PLN/zdarzenie, średnia (SE)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	10 897,69	1089,769
Ostre uszkodzenie nerek	10 193,11	1019,311
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie, średnia (SE)		
Nadmierna utrata płynów	217,92	21,792
Ciężka hipoglikemia	2 449,17	244,917
Złamania	12 841,02	1284,102
Kwasica ketonowa	12 159,53	1215,953
Amputacja	73 588,35	7358,835

SE - błąd standardowy.

Przyjęcie kosztów stanów zdrowia zgodnie z oszacowaniami w UK (przeliczone zgodnie z średnim kursem NBP z dnia 12.01.2022 r.) spowodowało zmniejszenie współczynników ICUR i ICER względem analizy podstawowej we wszystkich analizowanych wariantach analizy:

- [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ wykazano dominację dapagliflozyny nad placebo;
- [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta wykazano redukcję współczynników ICUR i ICER o 55% względem analizy podstawowej;
- [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ wykazano redukcję współczynników ICUR i ICER o 61% względem analizy podstawowej;
- [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta wykazano redukcję współczynników ICUR i ICER o 38% względem analizy podstawowej.

Tab. 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - koszty stanów zdrowia zgodnie z oszacowaniami w UK.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
[REDAKTOWANE]							
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	5 228		[REDAKTOWANE]	4 837	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	Dominacja		[REDAKTOWANE]	Dominacja	
[REDAKTOWANE]							
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]							
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]							
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Na podstawie otrzymanych wyników analizy wrażliwości można wnioskować, że przyjęte w analizie podstawowej koszty stanów zdrowia oszacowane na podstawie opinii ekspertów są bezpieczne z punktu widzenia płatnika publicznego w Polsce.

3 Analiza wpływu na budżet

Uwaga nr 1

Analiza wpływu na budżet zawiera nie w pełni uzasadnione oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku oraz oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit. B pkt 2 Rozporządzenia).

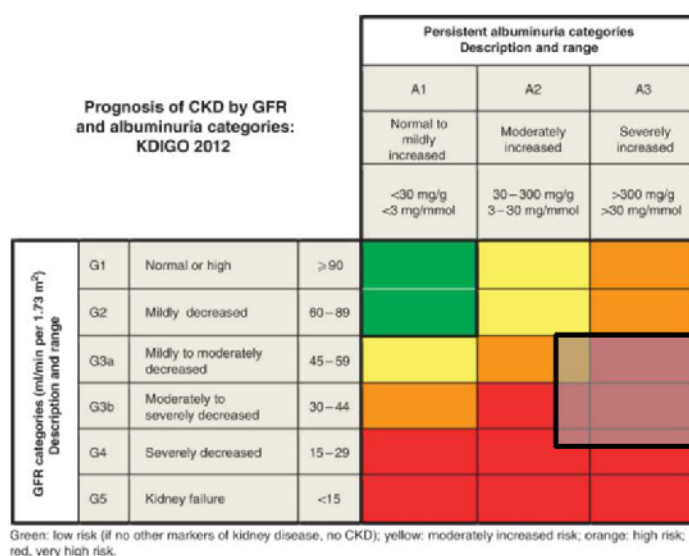
Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie oszacowano liczby osób spełniających kryteria refundacji wnioskowanej technologii, zgodnie z rozpatrywanym wnioskiem. Jak wskazał sam Wnioskodawca, zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, obecnie w Polsce liczba chorych z PChN w stadium G3-G5 lub A>30 mg/g wynosi 4,68 mln. Tymczasem w oszacowaniach AWB uwzględniono, jedynie 5% chorych raportowanych przez NFZ. Należy wskazać, iż na niski odsetek raportowanych przypadków może wpływać fakt braku terapii dedykowanych dla pacjentów z powyższym rozpoznaniem oraz częste współistnienie niewydolności nerek z innymi schorzeniami. W modelu nie uwzględniono więc wzrostu liczby stawianych rozpoznań, w związku z dostępem do nowej formy leczenia w populacji z niezaspokojoną potrzebą zdrowotną. Na szczególną uwagę zasługuje w tym przypadku populacja pacjentów z nefropatią cukrzycową, niespełniających kryteriów refundacji terapii dapagliflozyną dotychczas refundowaną ze środków publicznych. Należy podkreślić, iż cukrzyca jest najczęstszą przyczyną schyłkowej niewydolności nerek, a więc populacja ta może odnieść szczególną korzyść z rozpoczęcia terapii wnioskowanym lekiem.

W związku z powyższym zasadnym jest przeprowadzenie oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych, uwzględniających wzrost częstości raportowania PChN przez lekarzy w ramach sprawozdań do NFZ.

Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, obecnie w Polsce liczba chorych z PChN wynosi 4,68 mln, lecz są to chorzy w stadium G3-G5 **LUB** A>30 mg/g (Gellert 2021).

Wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny dotyczy natomiast chorych spełniających **ŁĄCZNIE** kryteria eGFR <60 ml/min/1,73m² i albuminurii ≥200 mg/g, co znacznie ogranicza liczbę potencjalnych chorych. Dodatkowo, ChPL dla dapagliflozyny ogranicza jej stosowanie do eGFR 25 ml/min/1,73m². Tym samym, dapagliflozyna we wnioskowanym wskazaniu będzie stosowana w zakresie eGFR 25-59 ml/min/1,73m² (tj. głównie w stadium G3 z niewielką częścią G4, a całkowicie bez G5) i albuminurią ≥200 mg/g, co obrazuje poniższa rycina.

Ryc. Wskazanie refundacyjne na siatce prognostycznej KDIGO 2012 uwzględniającej kryteria GFR i albuminurii łącznie



Zgodnie z tą samą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 (bez kryterium albuminurii) wynosi blisko 2,2 mln osób, z czego tylko 225 tys. chorych ma ustalone rozpoznanie (Gellert 2021).

W związku z powyższym, wartość 4,68 mln nie stanowi odpowiedniego punktu wyjścia do oszacowań.

Podjęto więc próbę - za Gellert 2021 - alternatywnego oszacowania na podstawie liczby 225 tys. chorych zdiagnozowanych w G3-G5. W publikacji wskazano, że liczba chorych w stadium G5 (eGFR <15 ml/min/1,73m² - niekwalifikujący się do wskazania dla dapagliflozyny) wynosi 31 400 i można z dużym prawdopodobieństwem przyjąć, że wszyscy chorzy w stadium G5 są zdiagnozowani i leczeni, ze względu na wysoki stopień zaawansowania choroby. W związku z tym, z 225 tys. chorych mających ustalone rozpoznanie (Gellert 2021) pozostaje 193,6 tys. chorych w stadium G3-G4 (15-59 ml/min/1,73m²), z których zaledwie połowa otrzymuje opiekę nefrologiczną (96,8 tys.) (Gellert 2021). Gdy dodatkowo nałożymy na te dane konieczność spełnienia obu warunków (eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥200 mg/g), tj. 32,7% na podstawie badania Stengel 2019 (założenie konserwatywne, gdyż ekspert wskazał na wartość 25% na podstawie danych z USA), **otrzymamy wartość 31,7 tys. chorych kwalifikujących się do populacji docelowej.**

Oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych liczebność docelowej populacji chorych (31,7 tys.) jest niższa niż uwzględniona w AWB na podstawie danych NFZ (od 39,3 tys. w I roku do 43,9 tys. w IV roku). W związku z tym, odstąpiono od przeprowadzenia dodatkowych obliczeń.

Szacowanie populacji docelowej na podstawie danych NFZ, które uwidaczniają pacjentów zdiagnozowanych i leczonych na PChN wspierają również poniższe fakty szerzej opisane w dalszej części odpowiedzi:

- 1) Wartość ponad 4 mln chorych na PChN w Polsce określa tylko potencjał epidemiologiczny
- 2) ponad 90% Polaków nie jest świadoma swojej choroby i pozostaje niezdiagnozowana
- 3) świadomość choroby jest najniższa m.in. w stadium G3, którego dotyczy wskazanie, gdzie objawów brak albo są one łagodne i niespecyficzne (jak zmęczenie), co nie sprzyja zwiększeniu diagnostyki PChN nawet przy obecności refundowanej terapii.
- 4) w Polsce około 80 tys. chorych na PChN umiera przedwcześnie, a połowa pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze (G5) nie miała wcześniej rozpoznanej choroby, co potwierdza niski odsetek rozpoznań we wcześniejszych stadiach choroby.
- 5) zwiększanie świadomości PChN jest procesem rozłożonym na dekady, a nie na lata - w USA na przestrzeni 15 lat świadomość osób z PChN wzrosła o 4,9% (w stadium G3 - o 8,9%).
- 6) w Polsce nie są prowadzone badania przesiewowe ze względu na brak również opracowanych wytycznych do ich przeprowadzenia
- 7) w scenariuszu maksymalnym BIA przyjęto [REDAKTOWANE] większe rozpowszechnienie leku w skali roku, które pokrywa ewentualny wzrost rozpoznań
- 8) w scenariuszu podstawowym BIA przyjęto wzrost o 4% rocznie liczbę zdiagnozowanych pacjentów na podstawie trendu z danych NFZ - takie podejście potwierdzi też ekspert

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

- 10) dodatkowe badania diagnostyczne istotnie ograniczają populację docelową w już refundowanych lekach - 90% pacjentów nie ma zleconego badania HbA1c, po blisko 2 latach od refundacji w cukrzycy iSGLT-2 i aGLP-1
- 11) wskazanie wnioskowane wymaga uprzedniej terapii ACEI lub ARB - będą to więc chorzy już wcześniej zdiagnozowani i leczeni z powodu PChN.

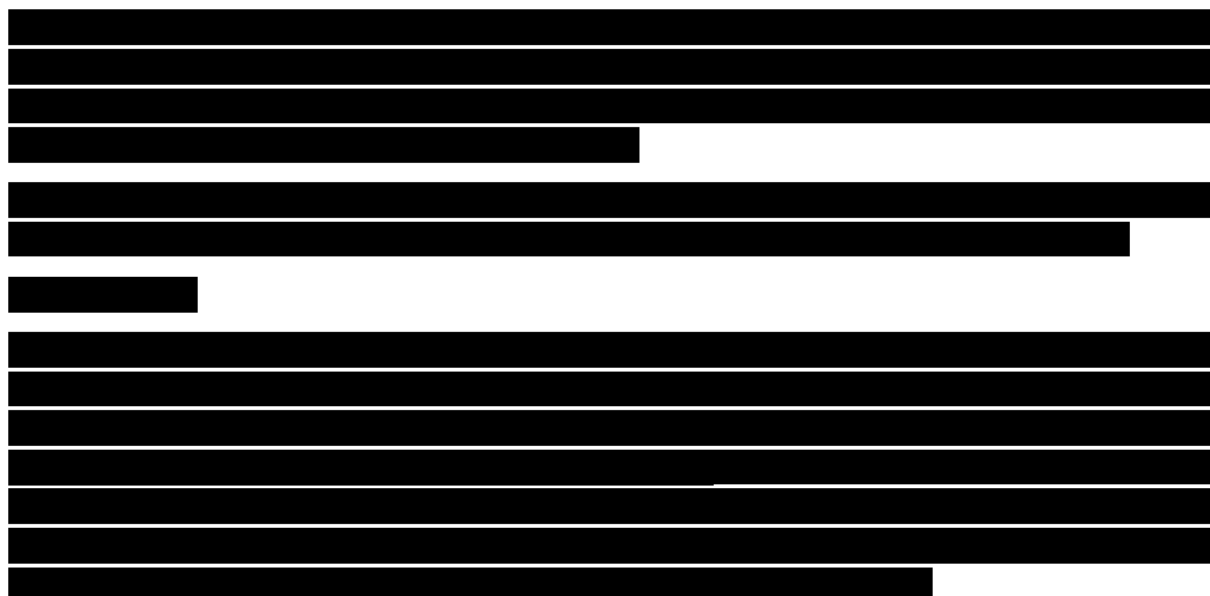
Dane epidemiologiczne na poziomie ponad 4 mln chorych określają wyłącznie potencjał choroby, ale nie odzwierciedlają rzeczywistej liczby chorych w systemie. Wynika to m.in. z faktu, iż ogólna wiedza o PChN wśród Polaków jest najniższa spośród poniższych obszarów terapeutycznych - ponad [REDACTED] Polaków nie wie nic albo wie niewiele o PChN [REDACTED]

[REDACTED]

Jest to obserwacja powszechna też w innych krajach i wynika ze specyfiki schorzenia tj. jej bezobjawowego przebiegu w stadiach G1-G3.

[REDACTED]

Zgodnie z publikacją Konsultanta Krajowego (*Prof. Gellert. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019*) **ponad 90% Polaków nie jest świadomych swojej choroby i pozostaje niezdiagnozowana.**



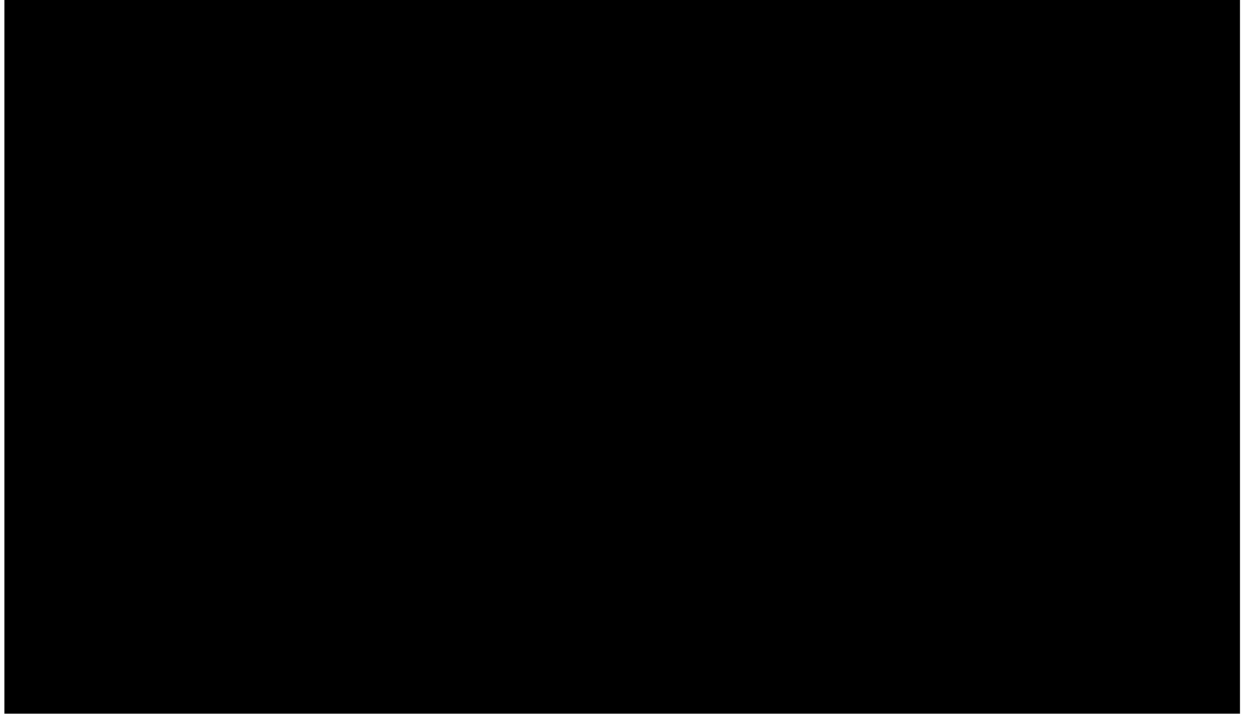
PChN to choroba łatwo wykrywalna i stosunkowo prosta do leczenia w początkowej fazie, jednak nierozpoznana i nieleczona **postępuje niezauważenie** i doprowadza do przedwczesnej śmierci lub do całkowitej niewydolności nerek. **Wynika to z faktu, iż objawy PChN pojawiają się zazwyczaj dopiero od stadium 4 (z GFR<30 ml/min/1,73m²), podczas gdy wskazanie wnioskowane dla dapagliflozyny dotyczy głównie pacjentów w stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²), gdzie objawów brak albo są one łagodne i niespecyficzne, więc nie skłaniają pacjentów do szukania przyczyny, co nie sprzyja zwiększeniu diagnostyki PChN nawet przy obecności refundowanej terapii.** (*KidneyDiseaseImproving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1–150.*)

Typowe objawy PChN, charakterystyczne dla danego stadium. Bezobjawowy przebieg w stadiach G1-G3

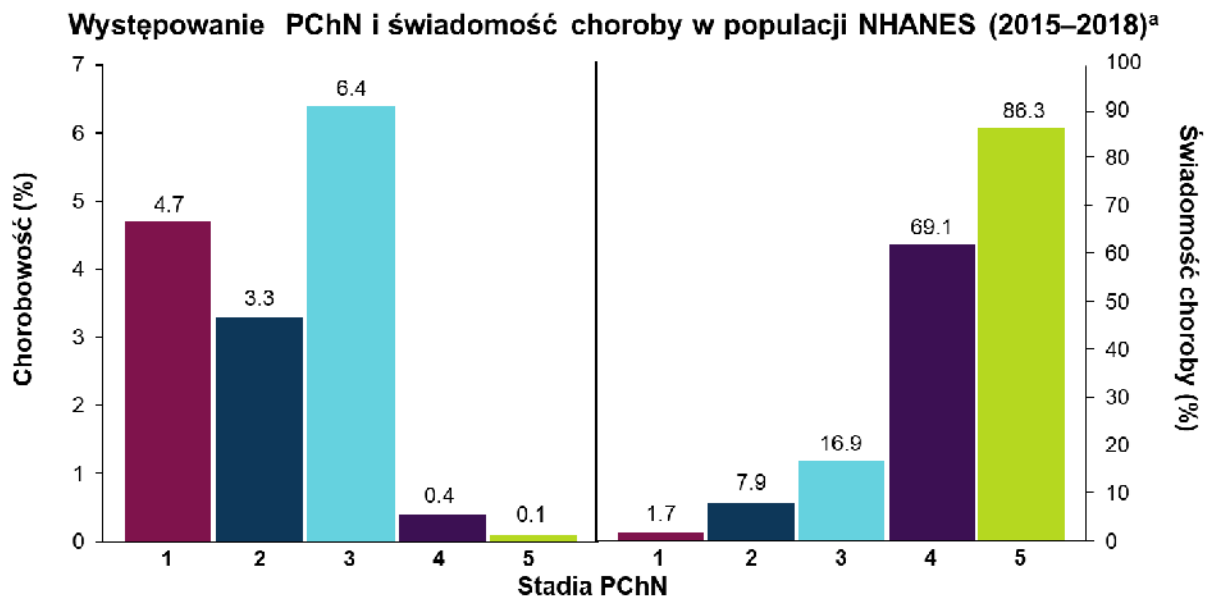


Tomlinson LA, Wheeler DC. Ocena kliniczna i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:942-948.

Etapowi 3 - który jest głównym elementem wnioskowanego wskazania (GFR 30-59 ml/min/1,73m²) - przypisywane są jedynie objawy łagodne tj. zmęczenie, które nie jest z kolei utożsamiane przez społeczeństwo z jednostką PChN, dlatego tak trudno ją zdiagnozować (wskazywane są inne choroby).



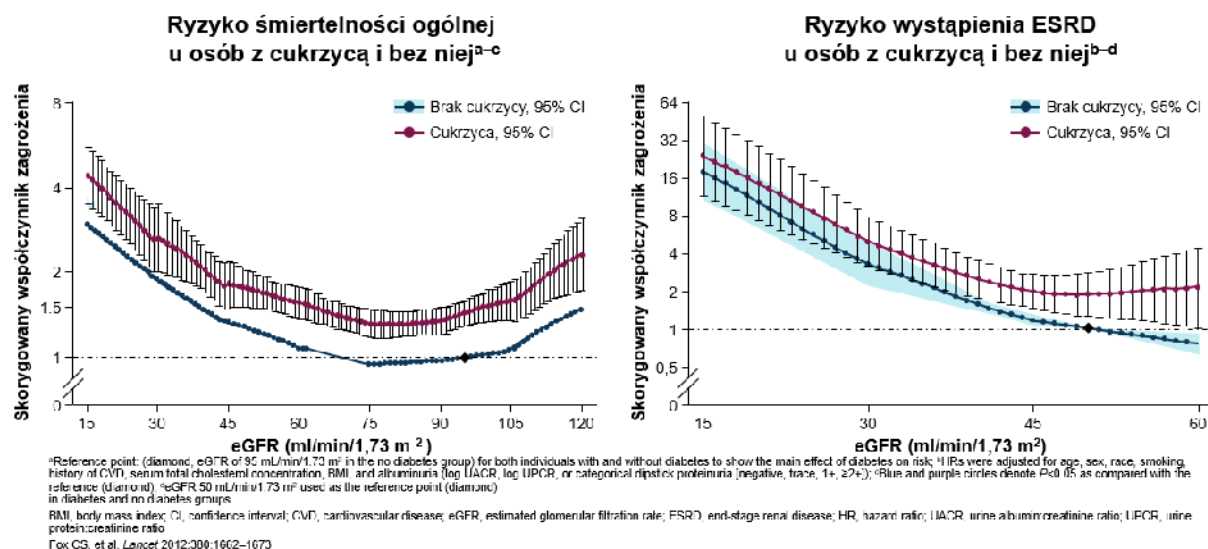
W wyniku bezobjawowego przebiegu stadiów G1-G3 świadomość choroby w tych stadiach jest najniższa, a z kolei chorobowość najwyższa, co pokazuje poniższy wykres.



^aAwareness was assessed as those who reported being told that they had kidney disease. CKD = chronic kidney disease; NHANES = National Health and Nutrition Examination Survey. USRDS. 2020 Annual data report: CKD in the general population. <https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population>.

Zgodnie z prof. Gellertem, w Polsce około 80 tys. chorych na PChN umiera przedwcześnie, a połowa pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze nie miała wcześniej rozpoznanej choroby (MAHTA 2019, Gellert 2021). Dane te potwierdzają niski odsetek rozpoznań PChN, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach choroby. Brak diagnozy na wczesnym etapie powoduje, że chorzy umierają przedwcześnie.

Poniższy wykres pokazuje, iż w stadium G3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²) bezobjawowym, gdzie pacjenci są rzadko zdiagnozowani ryzyko śmiertelności ogólnej jest już bardzo wysokie.



Zgodnie z corocznym, publikowanym w domenie publicznej narodowym raportem dotyczącym PChN w USA, w którym kumulowane są dane z wielu baz danych *The 2020 United States Renal Data System Annual Data Report* (USRDS ADR), **zdecydowana większość osób z chorobą nerek pozostaje nieświadoma. Między rokiem 2003 a 2018 świadomość choroby nerek niezależnie od stadium choroby wzrosła w USA tylko z 7,2% do 12,1%, co na przestrzeni 15 lat daje wzrost świadomości osób z PChN o 4,9% (w stadium 3 - o 8,9%).**

Powyższe wskazuje, iż zwiększanie świadomości PChN jest procesem rozłożonym na dekady, a nie na lata.

Warto przy tym zaznaczyć, że w scenariuszu maksymalnym BIA przyjęto o [] większe rozpowszechnienie leku w skali roku - a nie w trakcie 15 lat jak powyżej, które pokrywa ewentualny wzrost rozpoznań w związku z refundacją dapagliflozyny w porównaniu do scenariusza podstawowego. Ponadto, już w scenariuszu podstawowym został przyjęty wzrost liczby zdiagnozowanych pacjentów rocznie o 10 tys. (4% rocznie) z trendu wynikającego z danych NFZ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek>. Takie podejście potwierdza też []

[] który w badaniu ankietowym (w załączeniu) na pytanie:

Czy trend odnośnie liczby ok. 10 tys. nowo zdiagnozowanych pacjentów z PChN rocznie utrzyma się w kolejnych latach? (na podstawie trendu z danych NFZ: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek>)

Odpowiedział:

Tak. Nie mam wątpliwości biorąc pod uwagę trendy demograficzne, że tak pozostanie (Prof. Stompór).

Sukcesywnie budowane kampanie i badania przesiewowe będą zwiększać świadomość choroby, ale przy ograniczeniach systemowych w dostępie do lekarzy specjalistów, **proces ten będzie bardzo powolny** - z pewnością nie uwidoczni się w perspektywie 2 lat obowiązywania decyzji refundacyjnej i wątpliwe jest też uwidocznienie w perspektywie 4 lat BIA. Nie są dostępne dane liczbowe dla Polski, które opisywałyby ten proces. Dodatkowo **w Polsce nie są prowadzone badania przesiewowe ze względu na brak również wytycznych do ich sposobu przeprowadzenia.** Istnieje również brak świadomości choroby wśród lekarzy POZ i innych specjalności poza nefrologami.

Silnym czynnikiem ograniczającym rozpoznawanie PChN jest brak rutynowo wykonywanego badania eGFR w czasie badań kontrolnych. Dodatkowo, badanie poziomu albuminy w moczu może zlecić jedynie lekarz specjalista (lekarz POZ nie ma w koszyku, a nawet Program 40+ nie uwzględnia tego badania), **co znacznie ogranicza liczbę chorych wykonujących to badanie,** nie tylko ze względu na kolejki do nefrologów, ale również konieczność wystąpienia symptomów skłaniających do wizyty u tego typu specjalisty, co w przypadku PChN występuje zazwyczaj w bardziej zaawansowanych stadiach (G4-G5, które w większości nie dotyczą wskazania wnioskowanego). Zdecydowana większość pacjentów trafia do nefrologa w ostatnich 11 miesiącach przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, a co drugi pacjent, który rozpoczyna dializoterapię nie miał wcześniej rozpoznanej przewlekłej choroby nerek (Gellert 2021).

Zgodnie z opinią ekspertów, świadomość PChN wśród lekarzy POZ oraz lekarzy innych specjalności jest bardzo niska - PChN jest rozpoznawana głównie przez nefrologów na podstawie eGFR.

Badanie albuminurii nie jest obecnie wykonywane nawet przez nefrologów (zgodnie z opinią

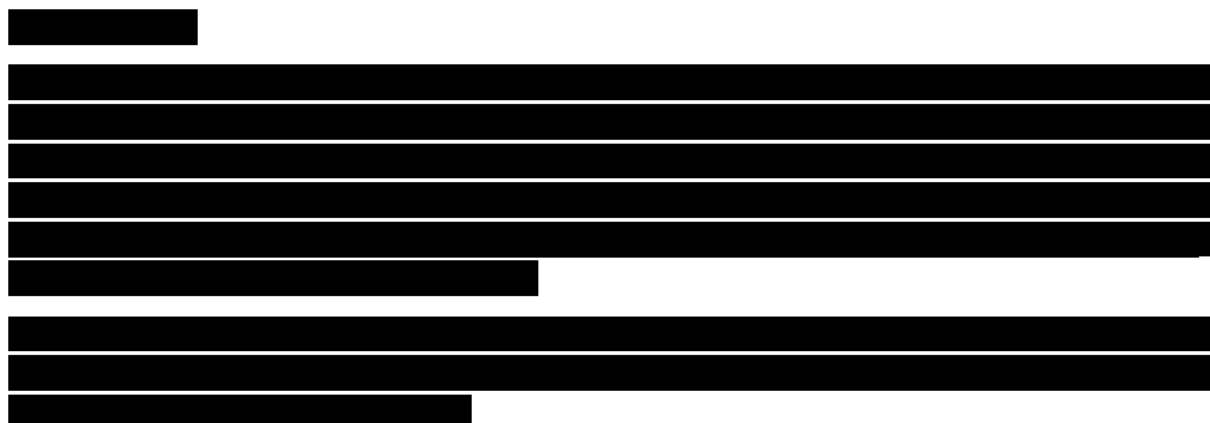
████████████████████

Jeśli jednak będzie zlecane to właśnie przez nefrologów, a tym samym leczenie dapagliflozyną u chorych z PChN będzie inicjowane również przez lekarzy nefrologów.

Nie przewiduje się więc wzrostu częstości raportowania PChN przez lekarzy innych specjalności, w tym diabetologów, w ramach sprawozdań do NFZ, w związku z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych dla dapagliflozyny, gdyż istotnym czynnikiem ograniczającym będzie konieczność pomiaru albuminurii.

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

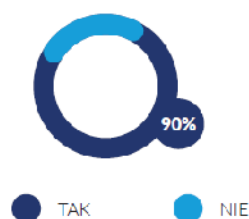
████████████████████
████████████████████
████████████████████



Doświadczenia z innych procesów refundacyjnych wskazują również, że wymóg wykonania poszczególnych badań przed zastosowaniem danego leku nie zwiększył poziomu diagnostyki, m.in. wymóg pomiaru HbA1c przed zastosowaniem iSGLT-2 i aGLP-1 nie spowodował zwiększenia liczby nowych rozpoznań cukrzycy typu 2, a ponadto jest istotnym czynnikiem ograniczającym zastosowanie samej terapii. Jak wskazali diabetolodzy - w badaniu ankietowym w blisko 2 lata po refundacji SGLT-2 i GLP-1 w cukrzycy - 90% pacjentów nie ma zleconego badania HbA1c mimo, że pacjent wymaga takiego badania (<https://ptdiab.pl/wiecej/raporty>).

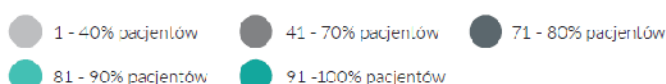
CZY DOSTRZEGA PAN/I PROBLEM NIE WYKONYWANIA
BADANIA HbA1c PRZEZ LEKARZY POZ POMIMO,
ZE PACJENT WYMAGA TAKIEGO BADANIA

Podstawa: wszyscy diabetolodzy, n=50
100% - pacjenci, którzy obecnie nie spełniają
kryteriów refundacyjnych



PACJENCI POD OPIEKĄ LEKARZY POZ,
KTÓRZY POMIMO WSKAZAŃ
NIE MAJĄ ZLECONEGO BADANIA HbA1c

100% = pacjenci z cukrzycą typu 2 znajdujący się także pod opieką
lekarza pierwszego kontaktu, który zdaniem diabetologa nie wykonuje
badania HbA1c, mimo iż pacjent wymaga takiego badania



Przewlekła choroba nerek od lat leczona jest za pomocą ACEI lub ARB. Zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną musi być poprzedzone terapią ACEI lub ARB, w związku z czym nie przewiduje się gwałtownego wzrostu liczby stawianych rozpoznań w związku z dostępem do dapagliflozyny - będą to chorzy już wcześniej leczeni z powodu PChN za pomocą ACEI lub ARB.

Mając na uwadze niską świadomość PChN, bezobjawowy charakter choroby - szczególnie w stadium 3 (eGFR 30-60 ml/min), które dotyczy większości wskazania oraz wskazane powyżej bariery diagnostyczne (szczególnie brak wykonywanej albuminurii) uznano, że dane NFZ najlepiej odzwierciedlają liczbę **leczonych** chorych z PChN w Polsce, którzy dążą do spowolnienia choroby i stanowią populację chorych, która potencjalnie może skorzystać z leczenia. W celu oszacowania liczebności chorych z PChN w kolejnych latach zastosowano

wzrostowy trend liniowy, który wskazuje na zwiększenie liczby pacjentów o 9 267 chorych rocznie - wartość ta powinna pokryć ewentualny wzrost rozpoznań PChN w kolejnych latach. Takie podejście potwierdza też ekspert.

Dodatkowo - jak to zostało wskazane wcześniej, w scenariuszu maksymalnym przyjęto o ■ większe rozpowszechnienie leku w porównaniu do scenariusza podstawowego, które pokrywa ewentualny dodatkowy wzrost rozpoznań w związku z refundacją dapagliflozyny.

Uwaga nr 2

Analiza podstawowa zawiera błędne zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W wersji papierowej analizy wpływu na budżet wykryto niespójność w tabeli 10 i opisie (str. 26 AWB Wnioskodawcy) w zakresie odsetka chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2 oraz niespójności danych pomiędzy tabelami 11 i 12 (str. 27 i 28 AWB Wnioskodawcy) w zakresie rozpowszechnienia stosowania dapagliflozyny w scenariuszu minimalnym i maksymalnym w kolejnych latach analizy. Proszę o skorygowanie powyższych danych.

Poniżej skorygowane dane zastosowane w modelu.

Odsetek chorych z PChN i cukrzycą typu 2 przyjęto na poziomie 67,5% zgodnie z badaniem DAPA-CKD, na który nałożono 21,7% chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi zgodnie z raportem NFZ oraz 29,9% chorych z niewystarczającą kontrolowaną glikemią (HbA1c >8%) zgodnie z badaniem Witek 2012, co dało 4,4% chorych z PChN już leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2 - patrz poniższa tabela.

Tab. 8. Chorzy z przewlekłą chorobą nerek leczeni dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2.

Parametr	Wartość	Źródło
% chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2	67,5%	Badanie DAPA-CKD
% chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi	21,7%	Raport NFZ z 2019 roku
% chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c > 8%)	29,9%	Witek 2012, rozkład normalny
% chorych z PChN leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2	4,4%	

Tab. 9. Roczna liczebność populacji, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczebność populacji docelowej	39 303	40 831	42 359	43 886
Odsetek chorych z PChN leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2	4,4%	4,4%	4,4%	4,4%
Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za lek ■■■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Rozpowszechnienie dapagliflozyny*	■■■	■■■	■■■	■■■
Stopień przestrzegania zaleceń (<i>compliance</i>)	■■■	■■■	■■■	■■■
Analiza podstawowa	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz minimalny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Scenariusz maksymalny	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

*analiza podstawowa, rozpowszechnienie dapagliflozyny w ramach scenariusza minimalnego oraz maksymalnego przyjęto na odpowiednio ■■■■■

Uwaga nr 3

AWB nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. informacje dotyczące skłonności do współtłacenia za dapagliflozynę przez pacjentów (dane odnoszą się do populacji chorych na cukrzycę) oraz dane dotyczące rozpowszechnienia dapagliflozyny na rynku.

Ponadto, nie przedstawiono szczegółowych oszacowań własnych na podstawie badania Stengel 2019 prowadzących do uzyskania odsetka (32,7%) pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² oraz ACR na poziomie ≥ 200 mg/g.

Przewlekła choroba nerek, podobnie jak cukrzyca typu 2, są to choroby przewlekłe, często współwystępujące, dotyczące chorych o podobnej charakterystyce. W związku z powyższym uznano, że skłonność do współtłacenia za dapagliflozynę będzie podobna wśród chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Skłonność do współtłacenia za dapagliflozynę przyjęto na [REDACTED]. Szczegóły badania przeprowadzonego przez firmę IQVIA dołączono do niniejszego uzupełnienia.

Oszacowania własne na podstawie badania Stengel 2019 prowadzące do uzyskania odsetka (32,7%) pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² oraz ACR na poziomie ≥ 200 mg/g przedstawiono w zakładce „Obliczenia_PChN” w wierszach „Struktura” i „Struktura analizowanej populacji”.

Uwaga nr 4

Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet rozpowszechnienie terapii w kolejnych latach przyjęto w sposób arbitralny. W związku z powyższym w ramach analizy scenariuszy powinny zostać przeprowadzone obliczenia uwzględniające alternatywne założenia w tym zakresie.

Jednocześnie należy podkreślić, iż oszacowania AWB nie zostały oparte na danych epidemiologicznych. W związku z powyższym istnieje konieczność przedstawienia takiego wariantu.

Rozpowszechnienie terapii przyjęto wg najlepszej wiedzy Przedstawiciela Podmiotu Odpowiedzialnego, który bazował na doświadczeniach sprzedażowych po wprowadzeniu refundacji dapagliflozyny w innych krajach oraz innych wskazaniach - w tym refundacji cukrzycy typu 2 w Polsce. Przyjęte wartości testowano w ramach scenariusza minimalnego i maksymalnego. Trudno o alternatywne założenia w przypadku technologii nier refundowanej wcześniej w danym wskazaniu.

Brak oszacowań AWB na danych epidemiologicznych obszernie wyjaśniono w odpowiedzi do Uwaga nr 1 w rozdz. Analiza wpływu na budżet.

4 Uwagi ogólne

Uwaga nr 1

Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów, należy dołączyć opinie oraz przeprowadzone ankiety do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem.

Ponadto z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z danych uzyskanych od firmy IQVIA, zasadnym jest dołączenie ich do dokumentacji.

Wypełnione przez ekspertów ankiety oraz szczegóły badania IQVIA dołączono do niniejszego uzupełnienia.

Uwaga nr 2

Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

Podstawy limitu w grupach limitowych 45.0 i 46.0 wykorzystanych w raporcie wg Obwieszczenia MZ z 21 października 2021 r. oraz najnowszego Obwieszczenia MZ z 21 grudnia 2021 r. nie różnią się, natomiast w grupie 44.0 różnica jest minimalna (0,005 PLN/DDD). Wysokość limitu finansowania dla glukagonu zmniejszyła się o 0,02 PLN/opak.

W związku z powyższym, odstąpiono od aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, ponieważ różnice w wynikach będą pomijalnie małe i nie będą miały żadnego wpływu na wnioskowanie.

Spis tabel

Tab. 1. Kryteria włączenia do badań uwzględnionych w AKL.	5
Tab. 2. Hierarchia punktów końcowych opartych na eGFR i ACR stosowanych w badaniach klinicznych (Levey 2020).	7
Tab. 3. Wyniki kwestionariusza KDQoL w badaniu DAPA-CKD na podstawie danych nieopublikowanych.	11
Tab. 4. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L od wartości wyjściowych: DAPA vs PLA.	13
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych raportujących użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu.	15
Tab. 6. Koszty stanów zdrowia (koszty brytyjskie przeliczone na PLN).	18
Tab. 7. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości - koszty stanów zdrowia zgodnie z oszacowaniami w UK.	19
Tab. 8. Chorzy z przewlekłą chorobą nerek leczeni dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2.	30
Tab. 9. Roczna liczebność populacji, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji.	31

Bibliografia

AWA DAPA HF	Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB) i lekach z grupy beta-adrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora ineralokortykoidów. Analiza weryfikacyjna nr OT.4330.21.2020. Data ukończenia: 4 lutego 2021 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/AWA/324_AWA_OT.4330.21.2020_Forxiga.pdf [dostęp 13.01.2022 r.].
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.
ChPL Forxiga	European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Forxiga. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 12.11.2021 r.].
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
DAPA-CKD	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. <i>N Engl J Med</i> . 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
DELIGHT	Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, Langkilde AM, Heerspink HJL. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2019 Jun;7(6):429-441.
DERIVE	Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Nov;20(11):2532-2540.
DIAMOND	Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, Laverman GD, Lim SK, Di Tanna GL, Reich HN, Vervloet MG, Wong MG, Gansevoort RT, Heerspink HJL; DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020 Jul;8(7):582-593.
EMA 2016	European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. 15 September 2016. EMA/CHMP/500825/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].
Gellert 2021	Gellert R, Kalinowska A, Prystacki T, Daniewska D, Polak W. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. <i>Neprol Dial Pol</i> . 2021;25:33-40.
Inker 2019	Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, Simon AL, Ying J, Beck GJ, Wanner C, Floege J, Li PK, Perkovic V, Vonesh EF, Greene T. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical

	Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2019 Sep;30(9):1735-1745.
Kanda 2018	Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K, Mikami K, Tanaka T, Wada T, Watada H, Ueki K, Nangaku M; Research Working Group for Establishing Guidelines for Clinical Evaluation of Chronic Kidney Disease. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease : AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. <i>Clin Exp Nephrol.</i> 2018 Dec;22(6):1446-1475.
Kohan 2014	Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. <i>Kidney Int.</i> 2014 Apr;85(4):962-71.
Levey 2020	Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2020 Jan;75(1):84-104.
Levey 2014	Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2014 Dec;64(6):821-35.
Levin 2020	Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S, Tuttle KR, Donner JA, Jha V, Nangaku M, de Zeeuw D, Jardine MJ, Mahaffey KW, Thompson AM, Beaucage M, Chong K, Roberts GV, Sunwold D, Vorster H, Warren M, Damster S, Malik C, Perkovic V; participant authors of the International Society of Nephrology's 1st International Consensus Meeting on Defining Kidney Failure in Clinical Trials. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. <i>Kidney Int.</i> 2020 Oct;98(4):849-859.
MAHTA 2019	MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Komentarz i opieka merytoryczna: Prof. Dr hab. N. Med. R. Gellert. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].
Mapes 2004	Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, et al. Health-related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). <i>Am J Kidney Dis</i> 2004;44:54-60.
Mayne 2021	Mayne TJ, Nordyke RJ, Schold JD, Weir MR, Mohan S. Defining a minimal clinically meaningful difference in 12-month estimated glomerular filtration rate for clinical trials in deceased donor kidney transplantation. <i>Clin Transplant.</i> 2021 Jul;35(7):e14326.
McEwan 2021	McEwan P, Darlington O, Garcia-Sanchez J, Rao N, Wheeler D, Heerspink H. POS-336 THE IMPACT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CLINICAL EVENTS ON PATIENT HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE IN DAPA-CKD. <i>Kidney International Reports</i> (2021) 6:4 Supplement (S146).
NICE 2021	Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID3866]. In development [GID-TA10808]. Expected publication date: 09 March 2022. Committee Papers. https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10808/documents/committee-papers [dostęp 13.01.2022 r.].
NBP 2022	Narodowy Bank Polski. Tabela A kursów średnich nr 007/A/NBP/2022 z dnia 2022-01-12. https://www.nbp.pl/home.aspx?navid=archa&c=/ascx/tabarch.ascx&n=a007z220112 [dostęp 12.01.2022 r.].

Lee 2005	Lee AJ, Morgan CL, Conway P, et al. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. <i>Curr Al. Res Opin.</i> 2005;21(11):1777-83.
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>Al. Decis Making.</i> 2016 Nov;36(8):1020-33.
Samsa 1999	Samsa G, Edelman D, Rothman ML, et al. Determining clinically important differences in health status measures: a general approach with illustration to the Health Utilities Index Mark II. <i>Pharmacoeconomics</i> 1999;15:141-55.
Schievink 2015	Schievink B, Mol PG, Lambers Heerspink HJ. Surrogate endpoints in clinical trials of chronic kidney disease progression: moving from single to multiple risk marker response scores. <i>Curr Opin Nephrol Hypertens.</i> 2015 Nov;24(6):492-7.
Strugała 2017	Strugała M, Talarska D, Niewiadomski T, Ptaszyński T, Muszyńska P, Wróblewska I, Dziechciaż M. Jakość życia i samoocena pacjentów leczonych nerkozastępczo. <i>Pielęgniarstwo Polskie.</i> 2017;1(63).
Sugrue 2019	Sugrue DM, Ward T, Rai S, et al. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. <i>Pharmacoeconomics.</i> 2019;37(12):1451-68.
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.
USRDS 2020	The 2020 United States Renal Data System Annual Data Report. CKD in General Population. Figure 1.11 Percentage of U.S. adults with CKD aware of their kidney disease, 2003-2018. https://adr.usrds.org/2020/chronic-kidney-disease/1-ckd-in-the-general-population [dostęp 14.01.2021 r.].
Wytyczne AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.