



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna)
we wskazaniu:

Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.22.2021

Data ukończenia: 22 lutego 2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACE/ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ACR/ UACR	wskaźnik albumina/kreatynina (ang. <i>albumin/creatinine ratio</i>)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	<i>American Heart Association</i>
AKL	analiza kliniczna
AIAT	aminotransferaza alaninowa
ANCA	przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i>)
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
ASN	<i>American Society of Nephrology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CUA	analiza użyteczności-kosztów
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna,
DCCT	ang. <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DDD	Definiowana Dawka Dobowa (ang. <i>Daily, Defined Dose</i>)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
eGFR	szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERA/EDTA	<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association</i>
ESKD/ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage kidney disease, end stage renal disease</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)

FPG	stężenie glukozy na czczo
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GGN	górna granica normy
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i>)
iTT	populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention to treat</i>)
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KK	Konsultant Krajowy
KW	Konsultant Wojewódzki
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MRA	stosowanie leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n/d	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NYHA	skala ciężkości objawów niewydolności serca według New York Heart Association
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PChN	przewlekła choroba nerek
PKB	produkt krajowy brutto

PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i>)
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RP	Rada Przejrzystości
RRT	terapia nerkozastępcza (ang. <i>renal replacement therapy</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SGLT-2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
SoC	leczenie standardowe
T2DM	cukrzyca typu 2
UACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
UCZ	Urzędowa Cena Zbytu
UE	Unia Europejska
UKKA	<i>UK Kidney Association</i>
UPRL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
VBA	<i>Visual Basic for Applications</i>
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZUM	zakażenie układu moczowego

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	28
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	40
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	41
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	53
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	53

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	53
4.3.	Komentarz Agencji	54
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	56
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	57
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	64
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	64
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	65
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	69
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	70
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	70
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	71
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	72
5.4.	Komentarz Agencji	72
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	79
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	80
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	81
6.3.	Komentarz Agencji	81
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	83
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	84
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	85
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	87
11.	Kluczowe informacje i wnioski	89
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	92
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	96
14.	Źródła.....	97
15.	Załączniki.....	103

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.12.2021 r.
przekazujących kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3757.2021.2.ELA

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884
- Wnioskowane wskazanie:
Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza racjonalizacyjna

Podmiot odpowiedzialny:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wnioskodawca:

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17 grudnia 2021 r., znak PLR.4500.3757.2021.2.ELA Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884

w wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 5 stycznia 2022 r., znak OT.4230.22.2021.OZ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 26 stycznia 2022 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- ██████████ – Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek, Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa 2021
- ██████████ – Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek, Analiza kliniczna, HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa 2021
- ██████████ – Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek, Analiza ekonomiczna, HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa 2021
- ██████████ – Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa 2021
- ██████████ – Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek, Analiza racjonalizacyjna, HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa 2021
- ██████████ – Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek, Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych wymagań, HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa 2022

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	A10BK01 Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransporteru sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	Dapagliflozyna
Wnioskowane wskazanie	Leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m ² , albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Dawkowanie	Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę. W badaniu DAPA-CKD dapagliflozynę podawano w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w przewlekłej chorobie nerek.
Droga podania	Doustna

Skróty: eGFR – przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate), ACEI – inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – antagoniści receptora angiotensyny

Źródło: ChPL Forxiga, data dostępu 2.02.2022 r.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2012 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne - w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji. - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <u>Niewydolność serca</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową. <u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Forxiga, data dostępu 2.02.2022 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Forxiga był przedmiotem oceny Agencji 5-krotnie – 4 oceny odnosiły się do jego zastosowania w populacji pacjentów z cukrzycą, natomiast 1 dotyczyła stosowania leku w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Pierwsze decyzje z 2013 i 2015 r. odnoszące się do terapii populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 były negatywne ze względu na ograniczenia dowodów naukowych. W pozytywnych i pozytywnych warunkowych ocenach z 2019 i 2020 r. w Stanowiskach Rady Przejrzystości i Rekomendacjach Prezesa wskazywano na konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Również w pozytywnej ocenie dotyczącej przewlekłej niewydolności serca zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości wskazywali na zasadność [redacted] instrumentu podziału ryzyka.

Poniżej w tabeli przedstawiono opinie Rady Przejrzystości (RP) oraz stanowiska Prezesa AOTMiT nt. objęcia refundacją leku Forxiga w ww. wskazaniach.

Tabela 3 Rekomendacje i opinie Agencji dotyczące produktu Forxiga

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powleka, 10 mg, 30 i 14 tab.(...), we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤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 mineralokortykoidów, jako leków dostępnych w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie ich za odpłatnością 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na zawarciu umowy cenowo-wolumenowej.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Dobrej jakości randomizowane próby kliniczne i ich meta-analizy wskazują na skuteczność wnioskowanej technologii w zmniejszeniu ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zgonów sercowo-naczyniowych.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Stosowanie dapagliflozyny w miejsce placebo jest droższe i skuteczniejsze. Wszystkie oszacowane wartości ICUR są niższe od aktualnego prognozy użyteczności kosztowej, ale jednocześnie, ze względu przewidywaną dużą liczbę chorych ze wskazaniami do przyjmowania leku, szacowane obciążenie płatnika publicznego jest wysokie. Prezentowane oszacowania w tym zakresie obciążone są dodatkowo dużym marginesem niepewności, związanym z możliwym niedoszacowaniem liczebności populacji docelowej.</p> <p>Główne argumenty decyzji</p> <p>Skuteczność kliniczna i użyteczność kosztowa uzasadniają refundację leku we wnioskowanym wskazaniu. Ryzyko związane z dużą i prawdopodobnie niedoszacowaną populacją chorych można ograniczyć za pomocą instrumentu dzielenia ryzyka w postaci umowy cenowo-wolumenowej.</p>
<p>Rekomendacja nr 19/2021 z dnia 17 lutego 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤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 mineralokortykoidów na dotychczas proponowanych warunkach.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej opartej na jednym randomizowanym badaniu (DAPA-HF) przeprowadzonym w populacji pacjentów ze stwierdzoną, udokumentowaną objawową (NYHA II-IV) niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HfrEF – ang. heart failure with reduced ejection fraction) od co najmniej 2 miesięcy, leczoną farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano.</p> <p>Zważono, że wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowy punkt końcowy był na ogół spójny we wcześniej określonych podgrupach, w tym u pacjentów bez cukrzycy na początku badania, chociaż wydaje się, że efekt w populacji pacjentów w III lub IV klasie czynnościowej NYHA był mniej korzystny (wynik nie był istotny statystycznie) niż w populacji pacjentów w klasie II. Zidentyfikowane rozbieżności w spójności wyników dotyczą również regionu geograficznego, z przeprowadzonych analiz wynika, że w regionie europejskim korzyść wynikająca ze stosowania dapagliflozyny jest najniższa, a wynik nieistotny statystycznie, z kolei dla regionu południowej Ameryki oraz azjatyckiego korzyść jest istotna statystycznie, a efekt skuteczności jest większy. Ponadto znaczenie wydają się mieć również: płeć, objętość frakcji wyrzutowej, przebyta hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz obecność migotania lub trzepotania przedsionków w zapisie EKG.</p> <p>Interpretując uzyskane wyniki należy mieć również na uwadze, że wnioskowaną populację stanowią pacjenci w klasie niewydolności serca wg NYHA od II do IV, jednak zgodnie z charakterystyką badania oraz informacją zamieszczoną w aktualnej wersji ChPL informacje dotyczące pacjentów w IV klasie niewydolności są ograniczone, w badaniu w grupie interwencyjnej pacjenci w IV klasie NYHA stanowili 0,8%.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Należy mieć również na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika i nie uwzględnia rozwiązań, które zabezpieczyłyby przed nadmiernym ryzykiem. Ponadto, część parametrów wykorzystanych przez wnioskodawcę do oszacowania populacji docelowej może budzić wątpliwości. Odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga, został przyjęty na podstawie badania elastyczności rynkowej przeprowadzonego na grupie lekarzy diabetologów oraz pacjentów chorujących na cukrzycę, co stanowi ograniczenie i wiąże się z niepewnością oszacowań. Ponadto parametr nie został przetestowany w ramach analizy wrażliwości.</p> <p>(...) Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka określającego niższy jednostkowy koszt terapii oraz wprowadzający maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych Forxiga (dapagliflozyna),(...), we wskazaniu: cukrzyca typu 2, u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, • \geq 60 lat dla kobiet, • dyslipidemia, • nadciśnienie tętnicze, • palenie tytoniu, • otyłość, <p>jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości stoi na stanowisku konieczności zastosowania instrumentu dzielenia ryzyka, tak aby koszt leku dla płatnika publicznego był wyraźnie niższy od zaproponowanego przez wnioskodawcę.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Wyniki dużego, wielośrodowego, randomizowanego badania DECLARE-TIMI 58 wykazały, iż punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych i hospitalizację z powodu niewydolności serca w ramieniu otrzymującym dapagliflozynę wystąpił znacznie rzadziej, bo u 4,9% leczonych, podczas gdy w grupie placebo u 5,8%, OR=0,83 [95%CI: 0,73; 0,95]. Podobnie złożony „nerkowy” punkt końcowy (obejmujący \geq40% zmniejszenie EGFR do $<$60 ml/min/1,73 m², schyłkową niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek bądź z przyczyn sercowo-naczyniowych) wystąpił znacznie rzadziej w grupie otrzymującej dapagliflozynę, bo u 4,3%, podczas gdy w grupie placebo u 5,6%, OR=0,76 [95%CI: 0,66; 0,87] (...)</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Z uwagi na powszechność cukrzycy, długotrwałość terapii oraz wysoki koszt leku, przyjęcie propozycji cenowych wnioskodawcy wiązałoby się z [redacted], trudnym, a wręcz niemożliwym do precyzyjnego oszacowania, ale najpewniej idącym w [redacted]. W tej sytuacji niezbędne jest zastosowanie daleko idących mechanizmów RSS, tak aby spowodowały one znaczący spadek kosztów terapii. Poszerzenie wskazań zwiększy leczoną populację, co dodatkowo uzasadnia redukcję ceny jednostkowej. Analogiczna do proponowanej w tym wniosku, zmiana wskazań dla pozostałych flozyn może stwarzać konkurencję cenową między nimi, jednak nie można oczekiwać, iż wyeliminuje to potrzebę uzyskania znaczącego RSS.</p>
<p>Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), we wskazaniu: u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciwcukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym pod warunkiem [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, po niepowodzeniu wcześniejszej terapii.</p> <p>Do analizy klinicznej włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące dapagliflozynę (DAPA) z placebo. Wyniki wskazują na korzyści z zastosowania wnioskowanej technologii m.in w zakresie występowania zdarzeń opisanych jako: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; złożonego punktu „nerkowego” czy hospitalizacji z powodu niewydolności serca.</p> <p>W zakresie analizy ekonomicznej oszacowany ICUR wskazuje, że wnioskowana technologia jest droższa i skuteczniejsza względem placebo. Jednocześnie technologia jest kosztowo-użyteczna, gdyż szacowany ICUR znajduje się poniżej progu opłacalności.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
	<p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji (wykluczenie całej populacji pacjentów z problemami nerkowymi).</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia związane z przedstawionymi danymi w ramach analizy klinicznej oraz wątpliwości co do rzeczywistej liczby pacjentów, którzy stosować będą lek Forxiga w ramach refundacji, w opinii Prezesa zasadne jest [REDAKCE], co ma na celu zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego związanych z refundacją leku Forxiga.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), (...) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika, z wyłączeniem insuliny, od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, w ramach nowej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go za odpłatnością w wysokości 30%.</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) w stosunku do proponowanego, z uwagi na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dowody naukowe</p> <p>Dla potrzeb tej analizy wykorzystano porównanie pośrednie z insuliną, przeprowadzone na podstawie badań Matthaai 2015 i LEAD-5.</p> <p>Problem ekonomiczny</p> <p>Analizę przeprowadzono metodą minimalizacji kosztów. Stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariancie z uwzględnieniem RSS: nie będzie się wiązać ani z dodatkowymi wydatkami, ani oszczędnościami dla płatnika publicznego.</p>
<p>Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Wyniki analizy klinicznej wskazują na możliwe korzyści zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c $\geq 8\%$ stosujących dapagliflozynę. (...)</p> <p>Analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy dapagliflozyną i placebo, w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, pod względem częstości występowania zdarzeń niepożądanych. (...)</p> <p>Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie dapagliflozyny (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w miejsce insuliny bazowej (w terapii skojarzonej z metforminą i pochodną sulfonilomocznika) w wariancie bez uwzględnienia RSS generuje wyższe koszty dla płatnika publicznego.</p> <p>Analiza wpływu na budżet wskazuje na dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Jednocześnie oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów, z uwagi na przyjęte założenia dotyczące liczebności populacji, tym samym zalecane jest pogłębienie przedstawionej propozycji wnioskodawcy w zakresie instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), (...) we wskazaniu: leczenie cukrzyцы typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <p>1) W trójkowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²;</p> <p>2) W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c $\geq 8\%$ oraz z BMI ≥ 30 kg/m²</p> <p>Rada Przejrzystości proponuje pogłębienie instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) w stosunku do proponowanego, z uwagi na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Trzy badania randomizowane bezpośrednio porównujące skuteczność dapagliflozyny i jej komparatorów w populacjach zbliżonych do wymienionej we wnioskowanym wskazaniu prowadzone były na ograniczonych liczebnie populacjach. Jedno z nich do chwili obecnej nie zostało opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych w postaci pełnotekstowej. Korzystne wyniki porównań dapagliflozyny odnoszą się wyłącznie do zastępczych punktów końcowych, takich jak m.in. poziom glikemii, poziom hemoglobiny glikowanej czy masa ciała badanych. W porównaniach pośrednich z insuliną nie wykazano różnic w odniesieniu do redukcji poziomów glikemii i hemoglobiny glikowanej(...) analizy farmakoekonomiczne wskazują na opłacalność kosztową interwencji, wyniki modelowania pokazują jednak, że wpływ na dodatkowy efekt zdrowotny ma przede wszystkim zmiana masy ciała (o około -2.0 kg), a nie spadek liczby powikłań m. kro. i makronaczyniowych. Tym samym w chwili obecnej związane z ewentualną refundacją bardzo duże obciążenia finansowe płatnika publicznego i chorych nie wydają się uzasadnione.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), we wskazaniu: Leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m²; • W skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insuliną i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c \geq 8% oraz z BMI \geq 30 kg/m² <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uważa że brak skuteczności dapagliflozyny w omawianym wskazaniu w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. śmiertelność, występowanie powłok sercowo-naczyniowych) i ograniczona skuteczność terapii w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych (tj. poziom hemoglobiny glikowanej, poziom glukozy, zmiana masy ciała pacjentów) nie uzasadniają prognozowanego wpływu na budżet płatnika publicznego, z którym wiązałyby się refundacja wnioskowanej technologii. (...)</p> <p>Ocena analizy ekonomicznej wskazuje, że efektywność kosztowa dapagliflozyny jest zależna przede wszystkim od wpływu dapagliflozyny na masę ciała. Co jest spójne z zastrzeżeniem NICE dotyczącym wyboru użyteczności związanej ze zmianą masy ciała oraz duża wrażliwość modelu wnioskodawcy na ten parametr.</p> <p>Zmiana tego parametru (wpływ dapagliflozyny na masę ciała) w analizie wrażliwości sugeruje, że w przypadku przyjęcia wartości alternatywnych (na podstawie publikacji Bagust 2005), efektywność kosztowa terapii w perspektywie wspólnej przekracza próg opłacalności.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), (...) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Ograniczeniem analizy klinicznej w omawianym wskazaniu jest fakt, iż do bezpośredniego porównania dapagliflozyny z aktywnym komparatorem jako terapii dodanych do metforminy, przy braku kontroli glukozy w trakcie monoterapii metforminą, odnaleziono tylko jedno badanie kliniczne, w którym komparatorem była pochodna sulfonilomocznika – glipizyd (Nauck 2011, badanie typu non-inferiority). Mimo iż jest to wiarygodne badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o odpowiedniej liczbie chorych i okresie obserwacji, które wykazało istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy w odniesieniu do większości punktów końcowych, w tym zmiany zawartości hemoglobiny glikowanej HbA1c, hipoglikemii, to przedmiotowa terapia jest znacznie bardziej kosztowna niż w przypadku aktualnej praktyki klinicznej, a profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany (zaobserwowano, że znacznie większe ryzyko w grupie dapagliflozyny w skojarzeniu z metforminą w odniesieniu do glipizydu i metforminy występuje w okresie 52 tygodni zarówno dla zdarzeń wskazujących na zakażenie dróg płciowych, jak i moczowych). Ponadto niepokój budzi fakt, że w badaniach postmarketingowych sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty. Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany w krajach UE i EFTA.</p>
<p>Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna): w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glukozy.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>(...) Odnaleziono tylko jedno wiarygodne badanie kliniczne spełniające warunki włączenia do analizy. Było to badanie typu non-inferiority. Wykazało ono, w odniesieniu do większości punktów końcowych, istotne statystycznie różnice na korzyść terapii dapagliflozyną w skojarzeniu z metforminą w porównaniu do pochodnej sulfonilomocznika i metforminy. Wnioskowana terapia jest jednak znacznie bardziej kosztowna niż terapia komparatywna stosowana w aktualnej praktyce klinicznej. Ponadto, z uwagi na ograniczenia czasowe dostępności przedmiotowego produktu w lecznictwie profil bezpieczeństwa nie został jeszcze dokładnie poznany. Rozważając możliwość finansowania Forxigi ze środków publicznych należy zachować szczególną ostrożność mając na uwadze fakt, że w badaniach postmarketingowych leku sprawdzany jest potencjalny wzrost ryzyka nowotworów piersi, pęcherza moczowego i prostaty.</p> <p>Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Forxiga nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.</p>

Skróty: ACEI – Inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – Antagoniści receptora angiotensyny, BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index), HbA1c - hemoglobina glikowana, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, NYHA – skala ciężkości objawów niewydolności serca według New York Heart Association, RSS – instrument dzielenia ryzyka

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDAKTOWANE]
Grupa limitowa	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m ² , albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

Skróty: eGFR – przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate), ACEI – Inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – Antagoniści receptora angiotensyny

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie względem wskazania zarejestrowanego obejmującego stosowanie dapagliflozyny u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Obecnie populacja wnioskowana to dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

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, tj z dodatkowym ograniczeniem dolnej granicy eGFR. W ramach odpowiedzi na wymagania minimalne, wnioskodawca wskazał, iż 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 (...) Każde leczenie powinno opierać się na ChPL i nie powinno wykraczać poza ChPL. Treść wskazania refundacyjnego nie zwalnia z obowiązku przestrzegania zapisów ChPL.

Produkt leczniczy Forxiga był przedmiotem oceny Agencji 5-krotnie – 4 oceny odnosiły się do jego zastosowania w populacji pacjentów z cukrzycą, natomiast 1 dotyczyła stosowania leku w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Pierwsze decyzje z 2013 i 2015 r. odnoszące się do terapii populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 były negatywne ze względu na ograniczenia dowodów naukowych. W pozytywnych i pozytywnych warunkowych ocenach z 2019 i 2020 r. w Stanowiskach Rady Przejrzystości i Rekomendacjach Prezesa wskazywano na konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Również w pozytywnej ocenie dotyczącej przewlekłej niewydolności serca zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości wskazywali na zasadność [REDAKTOWANE] instrumentu podziału ryzyka.

Produkt jest obecnie refundowany 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. Biorąc pod uwagę powyższe należy wskazać, iż część obecnie wnioskowanej populacji może stosować leczenie w ramach wskazania objętego już refundacją.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku objęcia refundacją produktu Forxiga będzie on dostępny w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcom

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu

. Powyższe założenie jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się >3 . miesiące nieprawidłowości strukturalne

lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN) jak i ryzyka przedwczesnego zgonu (Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011). PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3) (Tabela 6). Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica. Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2012), rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR <60 ml/min/1,73m²) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥ 30 mg/g).

Tabela 6. Kategorie i prognoza przewlekłej choroby nerek

				Kategorie przewlekłej albuminurii, opis i zakres		
				A1	A2	A3
Legenda:						
niskie ryzyko						
umiarkowanie podwyższone ryzyko						
wysokie ryzyko						
bardzo wysokie ryzyko						
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²), opis i zakres	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	niewielkie zmniejszenie	68-89			
	G3a	zmniejszenie niewielkie do umiarkowanego	45-59			
	G3b	zmniejszenie umiarkowane do ciężkiego	30-44			
	G4	ciężkie zmniejszenie	15-29			
	G5	schyłkowa niewydolność nerek	<15			
				w normie do lekko podwyższone	umiarkowanie podwyższone	znacznie podwyższone
				< 30 mg/g < 3 mg / mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol

Źródło: Szczeklik 2017, KDIGO 2012, KDIGO 2017, OT.4311.13.2019, OT.4311.2.2020, OT.4311.7.2020_RenaStart, Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011

Obraz kliniczny

Początkowo, w stadiach G1-G2 może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub wiązać się z występowaniem objawów niecharakterystycznych (np.: nadciśnieniem tętniczym). Wraz ze zmniejszeniem się GFR pojawiają się objawy, które zależne są od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów może wystąpić osłabienie, męczliwość, hipotermia, objawy skórne (bładość, suchość, świąd, wybroczyny), zaburzenia układu krążenia, układu pokarmowego, układu nerwowego i mięśni, a także zaburzenia hormonalne, metaboliczne, morfologii krwi i odporności.

W kategorii G3, gdy GFR znajduje się w zakresie od 30 do 59 ml/min./1,73 m², dochodzi do wystąpienia wielomoczu, nykturii i zwiększonego pragnienia. U ponad połowy chorych występuje nadciśnienie tętnicze. U pacjentów dochodzi do wzrostu poziomu mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi, a jednocześnie występuje u nich anemia, wpływająca na osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i męczliwości. W tym stadium choroby u pacjentów może występować utrata łaknienia i nudności.

W przypadku zaawansowania choroby w kategorii G4 (GFR 15-29 ml/ min. /1,73 m²) powyższe objawy, zwłaszcza objawy ze strony układu pokarmowego, ulegają nasileniu. Nadciśnienie tętnicze występuje u 80% pacjentów. W licznej grupie pacjentów dochodzi do przerostu lewej komory i niewydolności serca. Na tym etapie zaawansowania choroby występuje kwasica nieoddechowa i zaburzenia mineralne i kostne – zwapnienia tkanek miękkich.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. W USA PChN występuje u około 11% osób dorosłych (~30% stanowią pacjenci powyżej 65 r.ż.), a przewlekła niewydolność nerek (termin już nie używany odnoszący się do stopnia zaawansowania G3-G4) – u około 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3).

Źródło: EPDWG 2012, Szczeklik 2017, Whyte 2009, OT.4311.19.2019

Rokowanie

Na ogół GFR ulega zmniejszeniu o ok. 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie. U chorych na cukrzycę postęp choroby może następować szybciej (do 12 ml/min/1,73 m² rocznie). Do czynników związanych z szybszym postępowaniem PChN należą m.in.: wielkość białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, hiperglukemia, hiperlipidemia, niedokrwistość i kwasica nieoddechowa. Do głównych przyczyn nagłego zaostrzenia PChN należy m.in. nefrotoksyczność leków, w tym ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zaostrzenie choroby podstawowej.

Rokowanie zależy od stadium PChN, wielkości albuminurii, postępu choroby podstawowej, występowania czynników przyspieszających postęp choroby oraz wdrożonego postępowania leczniczego.

Najczęściej chorzy umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

Źródło: Szczekliak 2017

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populacja wnioskowana obejmuje dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Przewlekła choroba nerek zgodnie z klasyfikacją ICD-10 oznaczona jest kodami:

N18 – Przewlekła niewydolność nerek;

- N18.0 – Schyłkowa niewydolność nerek;
- N18.8 – Inna przewlekła niewydolność nerek;
- N18.9 – Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;

N19 – Nieokreślona niewydolność nerek

Zgodnie z ChPL Forxiga, ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min, z tego względu w ramach analizy danych NFZ nie uwzględniono chorych z rozpoznaniem N.18.0 – schyłkowa niewydolność nerek (eGFR <15 ml/min).

Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19, a także pacjentów z powyższymi rozpoznaniem, u których zrefundowano produkty z grup limitowych 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone i 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2019–2020. Ponadto przedstawiono liczbę pacjentów z powyższymi rozpoznaniem oraz współistniejącą cukrzycą insulinoniezależną (ICD-10 E-11), u których zrefundowano dapagliflozynę w analizowanych latach. Szczegółowe informacje zawiera poniższa tabela.

Tabela 7. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) wg danych z bazy NFZ

Rok	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	325 809	289 858
• Pacjenci, u których zrefundowano leki z grupy 44.0	131 630	108 815
• Pacjenci, u których zrefundowano leki z grupy 45.0	84 416	72 009
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 oraz z współistniejącą cukrzycą (ICD-10 E11), u których zrefundowano dapagliflozynę	4 133	10 292

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano cztery opinie eksperckie od Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie nefrologii – prof. dr. hab. Alicji Dębskiej-Ślizień i prof. dr. hab. Magdaleny Durlik, Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób wewnętrznych – prof. dr. hab. Jacka Różańskiego oraz Prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego – prof. dr. hab. n. med. Andrzeja Oko, w których oszacowano dane epidemiologiczne. Prof. Alicja Dębska-Ślizień i prof. Magdalena Durlik spólnie wskazały oszacowaną populację pacjentów. Szczegółowe oszacowania zestawiono w poniższej tabeli

Tabela 8. Opinia ekspercka w zakresie danych epidemiologicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce				Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją				Źródła			
	Prof. dr hab. Jacek Różański KK w dziedzinie chorób wewn.	Prof. dr hab. Magdalena Durlik KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes PTN	Prof. dr hab. Jacek Różański KK w dziedzinie chorób wewn.	Prof. dr hab. Magdalena Durlik KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes PTN	Prof. dr hab. Jacek Różański KK w dziedzinie chorób wewn.	Prof. dr hab. Magdalena Durlik KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień KW w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes PTN
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) ogółem	4 000 000	4 400 000 – stadium 1-5 Stadium 3 PChN – 2 200 000 50%	4 400 000 Stadium 3 PChN 2 200 000	2 500 000	-	220 000 – liczba z rozpoznaniem PChN (N18), którzy skorzystali co najmniej z 1 porady nefrologicznej – dane NFZ Stadium 3 PChN (50%) – 120 000	Liczba notowanych porad nefrologicznych w NFZ 220 000 Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18), którzy skorzystali z co najmniej 1 porady nefrologicznej – NFZ Stadium 2 PChN 50% - 120 000	-	PolNef, Prof. B. Rutkowski Szacunki własne	Bikbov 2020	Gellert 2018, Bikbov 2020	-
- z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥200 mg/g	1 500 000	25% 550 000	550 000 (25%) ze stadium 3 PChN	8 000	20%	50 000	50 000	-	PolNef, Prof. B. Rutkowski Szacunki własne	Gellert 2019	Stengel 2019	-
- z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥200 mg/g	500 000	80% 440 000	440 000 80%	40 000	30 – 50%	40 000	40 000	40 000	PolNef, Prof. B. Rutkowski Szacunki własne	Stengel 2019, Lange 2019	-	-

stosujący terapię ACEI/ARB												
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą cukrzycą	1 100 000	Stadium 3 PChN – 220 000 10%	220 000 tylko w 3 PChN 10% wśród chorych z PChN – tylu szacunkowo ma cukrzycę	-	-	-	-	-	Szacunki własne	Nazzal 2020	Nazzal 2020	-
- z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥200 mg/g	400 000	220 000 – cukrzycowa choroba nerek	220 000 – zakładając, że mają cukrzycową chorobę nerek	-	30%	-	-	-	Szacunki własne	-	--	-
- z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥200 mg/g stosujący terapię ACEI/ARB	140 000	176 000 80%	176 000 80%	-	60%	40 000	40 000	-	Szacunki własne	-	-	-
Chorzy z przewlekłą chorobą nerek i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca	200 000	Stadium 3 PChN 600 000 – 30% całości	3 PChN 660 000 30%	-	-	-	-	-	Szacunki własne	CKDROUT E Study, CRIC Study, CRISIS Study, MERENA observational cohort	CKDROUT E Study, CRIC Study, CRISIS Study, MERENA observational cohort	-
- z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥200 mg/g	75 000	165 000	165 000 25%	-	20%	50 000	50 000	-	Szacunki własne	-	-	-

- z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73m ² i albuminurią ≥200 mg/g stosujący terapię ACEI/ARB	25 000	132 000	132 000 80%	-	40%	40 000	40 000	-	Szacunki własne	-	-	-
--	--------	---------	----------------	---	-----	--------	--------	---	--------------------	---	---	---

Skróty: eGFR – przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate), ACEI – Inhibitory konwertazy angiotensyny, ARB – Antagoniści receptora angiotensyny, KK – Konsultant Krajowy, KW – Konsultant Wojewódzki, PChN – przewlekła choroba nerek, PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne

W uwagach do opinii prof. Magdalena Durlik zaznaczyła, iż *przedstawione dane dotyczące całej populacji polskiej są szacowane na podstawie danych literaturowych. Jednak większość Polaków nie ma świadomości, że mają przewlekłą chorobę nerek i tylko ok. 220 000 odbyło wizytę u nefrologa spośród 2 200 000, którzy prawdopodobnie reprezentują 3 stadium PChN. W szacunkach uwzględniłam stadium 3 PChN (30-60 ml/min.). Wszystkie dane literaturowe dotyczą konkretnych stadiów PChN (1-5), stąd trudno jest szacować populację w zakresie eGFR 25-30 ml/min. Stadium 4 (15-30 ml/min.) z kolei zawyżyłoby prezentowane dane i byłoby poza kryteriami.* Prof. Alicja Dębska Ślizień również nadmieniła, iż *przygotowanie tych danych było bardzo skomplikowane ze względu na ich epidemiologiczny charakter. Są one jedynie przybliżone. Zgodnie z najnowszymi danymi NFZ opublikowanym 30 czerwca 2020 r. na portalu e-zdrowie (...) w 2019 r. było 210 tys. chorych z PChN (bez N 18.0 Schyłkowa niewydolność nerek). Wokół tych i wymienionych powyżej danych symulowano powyższe wyliczenia.*

Na pytanie odnoszące się do potencjalnego wzrostu wykrywalności zachorowań na przewlekłą chorobą nerek w związku z refundacją produktu Forxiga, odpowiadającego na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną prof. Alicja Dębska-Ślizień i prof. Magdalena Durlik wskazały zgodnie, iż *preparat ma wpływać korzystnie na hamowanie progresji przewlekłej choroby nerek i redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego. Refundacja nie będzie miała bezpośredniego wpływu na rozpoznawania PChN, lecz na bardziej skuteczne leczenie.* Prof. Magdalena Durlik wskazała jednak, iż *należy uwzględnić trend wzrastającej liczby chorych z PChN, głównie w związku ze starzeniem się populacji.*

Prof. Jacek Różański przedstawił odmienne stanowisko w tym zakresie podkreślając, iż *zapewne wpłynie to na wzrost wykrywalności zachorowań. Każda nowa technologia zachęca lekarzy do poszerzenia grupy docelowej pacjentów. Wartość wzrostu jest trudna do oszacowania.* Z kolei prof. Andrzej Oko zapytany o wzrost wykrywalności zachorowań na PChN w związku z refundacją produktu Forxiga, odpowiedział, iż trudno jest określić.

Eksperci poproszeni o wskazanie odsetka pacjentów z PChN, którzy są już leczeni refundowanym lekiem Forxiga w związku z współistnieniem PChN z cukrzycą wskazywali wartości od poniżej 1% do 2%.

Komentarz Agencji

Z danych NFZ wynika, iż liczba pacjentów z PChN leczonych w ramach NFZ w 2019 r. wynosiła ok. 330 tys. osób, a w 2020 r. ok. 290 tys. osób (spadek liczby diagnozowanych pacjentów w 2020 r. może być wynikiem pandemii COVID-19). Ponad 60% pacjentów z PChN stosowało leki z grup ACEI/ARB. Dane NFZ nie umożliwiają określenia odsetka pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² oraz ACR na poziomie ≥ 200 mg/g. Należy się jednak spodziewać, iż większość ze wskazanych pacjentów powinna znajdować się w grupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² zważywszy na fakt, iż początkowe stadia choroby są bezobjawowe.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych populacja kwalifikująca się do terapii będzie obejmowała od 40 000 do 250 000.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 3-4 lutego 2022 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania dapagliflozyny w przewlekłej niewydolności nerek przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, PTN (<https://ptnefro.pl/>),
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKNET (<https://www.erknet.org/index.php?id=home>),
 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries, <https://www.ajkd.org/content/kdoqiguideines>),
 - International Society of Nephrology, ISN, Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>);

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

Na potrzeby niniejszego raportu uwzględniono najnowsze publikacje z okresu ostatnich 5 lat. Wytyczne z wcześniejszych lat, zaprezentowano jedynie w przypadku gdy w okresie ostatnich 5 lat opublikowano ich aktualizacje lub dodatkowe dokumenty.

Opisano 8 dokumentów opublikowanych przez 6 organizacji w tym:

- brytyjskie wytyczne UKKA 2021 dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 (inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2) u osób dorosłych z chorobą nerek,
- brytyjskie wytyczne NICE z 2021 r. – 2 dokumenty dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek i odrębnie cukrzycy,
- międzynarodowe wytyczne KDIGO – z 2012 r. dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek (PChN) i z 2020 r. dotyczące leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i PChN,
- amerykańskie wytyczne AHA z 2021 r. dotyczące zastosowania nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN,
- opinię członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek z 2020 r.,
- europejski konsensus grup roboczych ERA/EDTA z 2019 r. w zakresie stosowania inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 w celach nefro- i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych, odnoszące się do farmakoterapii stosowanych w PChN i chorobach współistniejących przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NICE 2021 – PChN i 2021 – cukrzyca Wielka Brytania</p>	<p><u>Zalecenia postępowania dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek</u></p> <p><u>Leczenie nadciśnienia tętniczego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy postępować zgodnie z rekomendacjami dot. leczenia nadciśnienia u pacjentów z PChN, nadciśnieniem i ACR (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) na poziomie 30 mg/mmol lub mniej. • Należy zaferować ARB (antagoniści receptora angiotensyny) lub ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny) (w najwyższej tolerowanej dawce) dorosłym, dzieciom i młodzieży z PChN i nadciśnieniem oraz ACR >30 mg/mmol (kategoria A3 dla ACR). <p><u>Farmakoterapia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą, oporną przetrwałą proteinurią (na podstawie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosłym chorym z PChN i cukrzycą (typu 1 i 2) należy zaferować ARB lub ACEI (najwyższe tolerowane dawki), jeśli ACR jest ≥ 3 mg/mmol. • U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) rozważ zastosowanie inhibitorów SGLT-2 (inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2) (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol i ○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). <p>W listopadzie 2021 r., nie wszystkie inhibitory SGLT-2 były zarejestrowane w tym wskazaniu.</p> • Dorosłym chorym z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) zaproponuj inhibitory SGLT2 (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACR przekracza 30 mg/mmol i ○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). <p>W listopadzie 2021 r., nie wszystkie inhibitory SGLT-2 były zarejestrowane w tym wskazaniu (...).</p> • Dla dorosłych z PChN bez cukrzycy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ocena nefrologiczna i propozycja zastosowania ARB lub ACEI (najwyższa tolerowana dawka), jeśli ACR ≥ 70 mg/mmol (...) <p><u>Antagoniści układu renina-angiotensyna</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN. • Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu:

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<ul style="list-style-type: none"> ○ osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku oraz ○ monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia celów leczenia w bezpieczny sposób. <ul style="list-style-type: none"> • U chorych z PChN należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i oszacować GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki. • Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l.(...) • Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%. • Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1–2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%. • Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych), ○ jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy. <p>Statyny</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja stężenia lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować atorwastatinę w dawce 20 mg, przy czym dozwolone jest zwiększenie dawki, jeśli nie osiągnięto >40% redukcji poziomu cholesterolu nie-HDL i chorzy mają eGFR na poziomie ≥ 30 ml/min/1,73 m²; w przypadku chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m², zwiększenie dawki jest dozwolone po konsultacji z nefrologiem. <p>Doustne leki przeciwplatekcyjne i antykoagulanty</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować leki przeciwplatekcyjne chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia. <p><u>Siła dowodów</u></p> <table border="1" data-bbox="357 1312 1444 1585"> <thead> <tr> <th>Czasownik</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Offer/refer/advise</td> <td>Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</td> </tr> <tr> <td>Consider</td> <td>Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	Czasownik	Znaczenie	Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.	Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.
Czasownik	Znaczenie						
Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.						
Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.						
<p>UKKA 2021 Wielka Brytania</p>	<p>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób dorosłych z chorobą nerek</p> <p>Inhibitory SGLT-2 w leczeniu chorych z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m²</p> <ul style="list-style-type: none"> • z cukrzycą typu 2 <ul style="list-style-type: none"> ○ rekomenduje się u pacjentów z UACR ≥ 25 mg/mmol z powodu nefropatii cukrzycowej/ z rozpoznaną chorobą wieńcową lub stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) (1A); ○ rekomenduje się u pacjentów z UACR ≥ 25 mg/mmol z przyczyn innych niż cukrzycowe (1B); ○ sugerowane jest rozpoczęcie leczenia w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i UACR <25 mg/mmol, przy czym wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony (2B). • bez cukrzycy typu 2 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<ul style="list-style-type: none"> ○ rekomenduje się u pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) (1A); ○ rekomenduje się u pacjentów z UACR ≥ 25 mg/mmol, z wyjątkiem pacjentów z policystyczną chorobą nerek oraz leczonych immunoterapią (1B). <p>Rekomendacje do zaimplementowania u chorych z lub bez cukrzycy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się stosowanie inhibitorów SGLT-2, które mają udowodnioną skuteczność w leczeniu przewlekłej choroby nerek (1A). • Rekomenduje się stosowanie pojedynczego leku blokującego układ RAA w skojarzeniu z inhibitorami SGLT-2, w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania lub braku tolerancji leków blokujących RAA (1A). • Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki. • Rekomenduje się przerwanie leczenia z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 w przypadku wystąpienia kwasicy ketonowej (1A). <p>Ostre uszkodzenie nerek, hipowolemia i poziom potasu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby u pacjentów, u których rozpoczęto terapię z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 nie przeprowadzać rutynowej oceny funkcji nerek świeżo po rozpoczęciu terapii (1C). • W przypadku gdy ocena funkcji nerek u pacjenta została przeprowadzona w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania inhibitorów SGLT-2, spadek poziomu eGFR należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę spodziewany efekt działania leku, aby uniknąć nieuzasadnionego przerwania terapii (2B). <p>Pacjenci z cukrzycą typu 1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory SGLT-2 można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tylko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa (1C). • Sugeruje się rozważenie przez zespół specjalistyczny możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami SGLT-2 u pacjentów z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² i uACR ≥ 25 mg/mmol spowodowanym nefropatią cukrzycową, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek inhibitorów ACE/ARB (2D). • U pacjentów z cukrzycą typu 1 rekomenduje się monitorowanie poziomu ciał ketonowych (1B). <p>Pacjenci po przeszczepieniu nerki</p> <ul style="list-style-type: none"> • W chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z funkcjonującym przeszczepem, aby można było sformułować zalecenia. • Jakikolwiek wykorzystanie inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy u pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie nerki powinno być oceniane przez wielodyscyplinarny zespół (2D). <p><u>Siła dowodów</u></p> <table border="1" data-bbox="352 1406 1347 1805"> <thead> <tr> <th data-bbox="352 1406 778 1451">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="778 1406 1347 1451">Jakość dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="352 1451 778 1585">1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów</td> <td data-bbox="778 1451 1347 1541">A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła</td> </tr> <tr> <td data-bbox="352 1585 778 1675">2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się)</td> <td data-bbox="778 1541 1347 1805">B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	Poziom dowodów	Jakość dowodów	1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów	A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła	2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się)	B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich
Poziom dowodów	Jakość dowodów						
1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów	A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła						
2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się)	B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich						
<p>KDIGO 2012 – PChN, 2020 – cukrzyca Międzynarodowe</p>	<p><u>Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek</u></p> <p>Poniżej zaprezentowano dane dotyczące interwencji farmakologicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie progresji PChN <u>Nadciśnienie tętnicze i hamowanie układu RAA</u> 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Docelowy poziom ciśnienia tętniczego i leki ustalane są indywidualnie, przy uwzględnieniu wieku, współistniejących chorób sercowo-naczyniowych i innych chorób współistniejących, ryzyka progresji PChN, obecności retinopatii (u chorych na cukrzycę) oraz stopnia tolerancji stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego. ○ Chorych na PChN przyjmujących leki hipotensyjne należy regularnie pytać o występowanie zawrotów głowy po wstaniu do pozycji pionowej oraz sprawdzać, czy nie występuje u nich hipotensja ortostatyczna. ○ Schematy leczenia hipotensyjnego u starszych pacjentów należy starannie dopasowywać, uwzględniając wiek, choroby współistniejące oraz inne przyjmowane leki. Dawki leków hipotensyjnych należy zwiększać stopniowo, zwracając uwagę na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem hipotensyjnym, w tym zaburzenia elektrolitowe, ostre upośledzenie czynności nerek, hipotensję ortostatyczną oraz działania niepożądane leków. ○ U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem <30 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi >140 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi >90 mm Hg, zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤140 mm Hg i rozkurczowego ≤90 mm Hg. (1B) ○ U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem ≥30 mg/d (lub równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi >130 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi >80 mm Hg, sugeruje się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤130 mm Hg i rozkurczowego ≤80 mm Hg. (2D) ○ Sugeruje się stosowanie ARB lub ACEI u dorosłych chorych na PChN z cukrzycą i utratą albuminy z moczem 30–300 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu). (2D) ○ U wszystkich dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z dobową utratą albuminy z moczem >300 mg/d (lub innym równoważnym wynikiem: dobową utratą białka z moczem, stosunek kreatyniny do albuminy, stosunek białka do kreatyniny), zaleca się stosowanie ARB lub ACEI. (1B) ○ Nie ma dostatecznych danych, aby zalecać skojarzenie ACEI i ARB w celu zapobiegania progresji PChN. <p><u>Kontrola glikemii</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ (...) U chorych na PChN i cukrzycę kontrola glikemii powinna być składową wielokierunkową strategią leczenia, obejmującą kontrolę ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz promowanie stosowania ACEI lub ARB, statyn i leków przeciwplatek, jeśli istnieją wskazania kliniczne. <p><u>Leczenie przeciwhiperqlikemiczne chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (KDIGO 2020 – cukrzyca)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ (...) Rekomenduje się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR ≥30 ml/min/ 1,73 m² inb bitorami SGLT2 (1,A) <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – rekomendowany 2 – sugerowany</p> <p>Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem sytemu GRADE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> wytyczne nie były finansowane z zewnętrznych źródeł</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Eksperti wskazali na brak konfliktu interesów</p>
<p>Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek 2020 Polska</p>	<p><u>Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i eGFR < 60 ml/min. – opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR. <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p>AHA 2020 – cukrzyca i PChN Stany Zjednoczone</p>	<p><u>Stanowisko AHA dotyczące kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></p> <p>(...) U pacjentów z PChN można odnieść korzyści ze stosowania zarówno inhibitorów SGLT-2, jak i agonistów GLP-1 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niemniej badania prowadzone w populacjach</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pacjentów z PChN nadal trwają. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek występują u pacjentów leczonych już wcześniej inhibitorami układu RAA. Biorąc pod uwagę spójne efekty uzyskiwane podczas leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami GLP-1 wybór konkretnego leku powinien być podyktowany przystępnością cenową i cechami danej substancji czynnej. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę zauważalną dominację inhibitorów SGLT-2 w zakresie redukcji ryzyka niewydolności serca i agonistów GLP-1 w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, leczenie powinno być dobierane indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę fenotyp.</p> <p>Ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (nieodializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów SGLT-2 na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).</p> <p>W wytycznych zaznaczono, iż zaproponowane sugestie oparte są na dostępnych danych i mogą ulec zmianie wraz z dostępem do nowych wyników trwających RCT.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> >50% autorów nie miało konfliktu interesów</p>
<p>ERA/EDTA 2019 – cukrzyca i PChN Europa</p>	<p><u>Konsensus grup roboczych EURECA-m i DIABESITY dotyczący stosowania inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 w celu nefroprotekcji i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub eGFR >60 ml/min/1,73 m² i m kroalbuminuria lub makroalbuminuria): <ul style="list-style-type: none"> ○ z HbA1c >7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) – w pierwszej kolejności należy zastosować inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym; (...) ○ z HbA1c <7% - w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę ≥1 leków (z wyjątkiem metforminy) na inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym. (...) <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Eksperti zgłosili brak konfliktu interesów</p>

Skróty: KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes, ERA/EDTA – European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association; ASN – American Society of Nephrology, UKKA – UK Kidney Association, PChN – przewlekła choroba nerek, ACR/UACR – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu, AHA – American Heart Association, SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2, ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker), ACE/ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor), GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate), eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1, HbA1c – hemoglobina glikowana, RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron

Spośród 6 organizacji tylko jedna – brytyjska UKKA 2021 odniosła się do możliwości stosowania SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy. Pozostałe organizacje NICE 2021, KDIGO 2012/2020, Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek 2020, AHA 2020 i ERA/EDTA 2019 wskazują za zastosowanie SGLT-2 u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i PChN.

W wytycznych NICE 2021 wskazano, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, którzy przyjmują ARB lub ACEI należy rozważyć dodanie do terapii inhibitorów SGLT-2, jeśli ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol i spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). Natomiast jeśli ACR przekracza 30 mg/mmol należy zaproponować terapię SGLT-2. Również najnowsze wytyczne KDIGO 2020 dotyczące leczenia cukrzycy u chorych z PChN rekomendują zastosowanie u pacjentów z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m² inhibitorów SGLT-2. Polska Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, wytyczne AHA 2020 i ERA/EDTA 2019 również zalecają u chorych z cukrzycą i PChN zastosowanie inhibitorów SGLT-2. W wytycznych nie wskazano na konieczność jednoczesnego stosowania u pacjentów leków blokujących układ renina-angiotensyna. W rekomendacjach ERA/EDTA 2019 i AHA 2020 podkreślono nefro- i kardioprotekcyjne działanie leków z analizowanej grupy.

Wytyczne UKKA 2021 wskazały natomiast na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek (eGFR ≥25 ml/min/1,73 m²), zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z UAC ≥25 mg/mmol, przy czym powinny być stosowane w skojarzeniu z pojedynczym lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron, jeśli nie ma do nich przeciwwskazań.

Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.

Dodatkowo na stronie organizacji NICE odnaleziono roboczą wersję dokumentu (planowana publikacja finalnego dokumentu w marcu 2022 r.) dotyczący oceny dapagliflozyny w leczeniu PChN zamieszczony na stronie w styczniu 2022 r. Zgodnie z powyższym projektem wytycznych dapagliflozyna jest rekomendowana jako opcja leczenia PChN u dorosłych, jedynie w przypadku gdy:

- stanowi terapię dodaną do zoptymalizowanej terapii standardowej, obejmującej najwyższe tolerowane dawki ACEi lub ARB, chyba że powyższe produkty są przeciwwskazane i
- jest stosowana u pacjentów z eGFR na poziomie od 25 do 75 ml/min./ 1,73 m² na początku leczenia, którzy
 - mają cukrzycę typu 2 lub
 - ze współczynnikiem albuminy do kreatyniny (uACR) ≥ 22.6 mg/mmol. (Szczegóły rekomendacji omówiono w ramach opisu rekomendacji refundacyjnych).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię 4 ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<ul style="list-style-type: none"> • Obawy lekarzy i pacjentów o obserwowane na początku terapii obniżenie GFR • Hiperkaliemia • Inne rzadsze objawy uboczne 	Problemy dotyczące jedynie niepełnej skuteczności i nietolerancji, ograniczeń stosowania ACEi/ARB w miarę obniżania się eGFR, hiperkaliemia.	Problemy dotyczą jedynie braku skuteczności i nietolerancji, ograniczeń stosowania ACEi/ARB w miarę obniżania się eGFR, hiperkaliemia, kaszel. Przy niskich wartościach eGFR <30 ml/min., przy zwężeniu tętnicy nerkowej pojawia się ryzyko progresji niewydolności.	<ul style="list-style-type: none"> • Niedostateczna skuteczność • Nietolerancja leków • Działania uboczne
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Refundacja całkowita lub częściowa	Dostępność do nowych skutecznych terapii	Dostępność do nowych skutecznych terapii w tym SGLT-2 w hamowaniu progresji. Dodatkowo obniżają ciśnienie tętnicze, powodują obniżenie masy ciała co jest korzystne z powodów sercowo-naczyniowych.	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaktyka rozwoju PChN u chorych z czynnikami ryzyka • Identyfikacja chorych z wczesnymi stadiami PChN • Profilaktyka czynników ryzyka progresji choroby.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Finansowe obciążenie systemu	Nie widzę dużych problemów, lek jest skuteczny, niewielka liczba działań niepożądanych; ryzyko zakażeń układu moczowego.	Nie widzę większych problemów, lek jest skuteczny, niewielka liczba działań niepożądanych. Należy zwrócić uwagę na ryzyko odwodnienia zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku. Problemem mogą być	Brak

Pytanie z formularza	Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. n. med. Andrzej Oko Prezes Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego
			<i>też zakażenia układu moczowego, co może stanowić ograniczenie w stosowaniu w grupie chorych z nawrotowymi ZUM.</i>	
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Nie widzę.</i>	<i>Nie widzę.</i>	<i>Nie widzę możliwości nadużyć. Lek jest wygodny w stosowaniu 1x dziennie, redukuje ryzyko niewłaściwego stosowania leku przez chorych.</i>	<i>Objęcie leczeniem chorych poza przyjętymi kryteriami.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Nie</i>	<i>Pacjenci z eGFR<25 ml/min, pacjenci z nawracającymi zakażeniami układu moczowego.</i>	<i>Pacjenci z eGFR <25 ml/min., ponieważ jest to już okres, kiedy zwolnienie progresji niewydolności jest mało prawdopodobne. Pacjenci z nawrotowymi zakażeniami układu moczowego. Pacjenci niewspółpracujący mogą mieć ryzyko odwodnienia, diurezę osmotyczną spowodowaną cukromoczem. Należy zwrócić uwagę na chorych z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego. Lek może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego.</i>	<i>Konieczny dłuższy okres obserwacji</i>

Skróty: ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor), eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate), ZUM – zakażenie układu moczowego, SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2

Prof. Alicja Dębska-Ślizień i prof. Magdalena Durlik zapytane o możliwość kontynuowania leczenia lekiem Forxiga pomimo spadku eGFR w czasie leczenia do poziomu <25 ml/min., wskazały, iż taka terapia będzie możliwa w miarę nabywania doświadczenia w stosowaniu leku. Zdaniem ekspertek terapią taką mogłoby zostać objętych od 5% do 10% pacjentów z eGFR <25 ml/min. Prof. Jacek Różański zaznaczył, iż w celu podjęcia decyzji o stosowaniu leku w takiej populacji niezbędne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych. Prof. Andrzej Oko wskazał natomiast, że rozpoczęcie leczenia lekiem Forxiga pomimo poziomu eGFR <25 ml/min będzie odbywać się na odpowiedzialność lekarza prowadzącego w indywidualnych przypadkach.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. 2021.100), obecnie dapagliflozyna refundowana jest ze środków publicznych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, 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.

Żaden lek nie jest refundowany ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu, niemniej refundacją objęte są produkty stosowane w PChN, jako terapie obejmujące leczenie przyczyn jej rozwoju i spowalniające

jej progresję. Wśród nich należy wymienić leki przeciwcukrzycowe, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii.

Ze względu na mnogość terapii, które mogą być stosowane u pacjentów z PChN poniżej zaprezentowano informacje dotyczące refundowanego leku Forxiga oraz dane dotyczące leków, w skojarzeniu z którymi może być on stosowany w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji (ARB/ACEi) oraz statyn (wskazane przez wnioskodawcę jako element terapii standardowej przyjętej jako komparator). Wyżej wspomniane leki refundowane są w ramach grup limitowych:

- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny – dapagliflozyna – poziom odpłatności 30% (w ramach grupy dostępne są również empagliflozyna i kanagliflozyna)
- 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone – cilazapryl, enalapryl, lizynopryl, lizynopryl + amlodypina, perynodopryl, perynodopryl + amlodypina, perynodopryl + indapamid, kwinaapryl, ramipryl, ramipryl + felodypina, ramipryl + hydrochlorotiazyd – poziom odpłatności – ryczałt
- 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone – amlodypina + walsartan, amlodypina + walsartan + hydrochlorotiazyd, kandesartan, kandesartan + amlodypina, kandesartan + hydrochlorotiazyd, irbesartan, losartan, losartan + hydrochlorotiazyd, losartan + amlodypina, telmisartan, telmisartan + amlodypina, telmisartan + hydrochlorotiazyd, walsartan, walsartan + hydrochlorotiazyd – poziom odpłatności 30%
- 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA – atorwastatyna, lowastatyna, rozuwastatyna, simwastatyna – poziom odpłatności 30%.

Szczegółowe dane dotyczące grup produktów stosowanych w PChN (poza lekami przeciwcukrzycowymi) zaprezentowano w rozdziale 3.2.5 i w Aneksie 7.1 APD wnioskodawcy.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (placebo)	<p><i>W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (m.in. cukrzycy i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek GFR (nadciśnienia, cukrzycy, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego, ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny. Zgodnie z badaniem klinicznym DAPA CKD dapagliflozyna dodawana była do terapii ACE lub ARB, jeśli nie istniały przeciwwskazania do takiego leczenia. Do badania włączono także chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami ACE lub ARB. Statyny w badaniu stosowało 65% chorych. W związku z wnioskowanym wskazaniem, w praktyce klinicznej dapagliflozyna nie zastąpi ACEi, ARB ani statyn, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.</i></p> <p><i>Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne dapagliflozyny jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia, uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo). Aktualnie, w tej populacji chorych nie jest dostępna żadna inna alternatywna technologia medyczna.</i></p>	<p>Zdaniem analityków Agencji wybór terapii standardowej (placebo) jako komparatora dla wnioskowanej technologii jest zasadny. Zgodnie z opiniami ekspertów Agencji obecnie u pacjentów stosowane są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, a także dieta, zmiana stylu życia, leczenie powłasn PChN, nadciśnienia, cukrzycy, hiperlipidemii. Prof. Jacek Różański wskazał, iż w chwili obecnej flozyny stosowane są bardzo rzadko we wnioskowanej populacji.</p> <p>Wnioskodawca w analizie klinicznej, jako komparator wskazał kontynuację dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEi, ARB i statyn (placebo). We włączonym badaniu pacjenci stosowali szereg terapii, w tym leki przeciwcukrzycowe w przypadku cukrzycy. Tymczasem w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet jako elementy terapii standardowej uwzględniono jedynie stosowanie ACEi, ARB i statyn. Powyższe stanowi pewne uproszczenie analiz.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznąą przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², 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.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN) (wyszukiwania nie ograniczono do chorych z eGFR<60 ml/min/1,73 m ² , ACR ≥200 mg/g, leczonych terapią opartą na ACEI/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych)	<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska • badania przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą, niewydolnością serca lub innymi schorzeniami bez współistniejącej choroby nerek 	Wnioskodawca w analizie wskazał, że z uwagi na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min/1,73 m ² (informacja ta zawarta jest również w ChPL Forxiga), jednakże wnioskowane wskazanie refundacyjne nie wyklucza wprost zastosowania wnioskowanego leku w populacji pacjentów z GFR <25 ml/min/1,73 m ² .
Interwencja	Dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii	Niezgodna z kryteriami włączenia	-
Komparator	Kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn (placebo)	Niezgodny z kryteriami włączenia	-
Punkty końcowe	<p><u>W ramach oceny skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR; • schyłkowa niewydolność nerek; • eGFR <15 ml/min/1,73 m²; • długoterminowa dializoterapia; • przeszczep nerki; • przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia; • zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; 	Badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny; • nagłe pogorszenie czynności nerek; • regresja i progresja wskaźnika ACR; • zmiana eGFR; • zmiana wskaźnika ACR; • zmiana ciśnienia krwi. <p><u>W ramach oceny bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, zmiany dawkowania, redukcji dawki, mające możliwy związek z leczeniem, szczególnego zainteresowania; • poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA; • poszczególne poważne zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek. 		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • prospektywne • randomizowane • z grupą kontrolną • przeglądy systematyczne* 	<ul style="list-style-type: none"> • poglądowy i przeglądowy charakter publikacji • badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków) • nieadekwatny cel badania 	-
Inne	Publikacje w językach: angielskim i polskim	Doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań włączonych do analizy głównej)	-

* badania ze sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), ACR – wskaźnik albumina/kreatynina (ang. *albumin/creatinine ratio*), ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*), eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), PChN – przewlekła choroba nerek

W AKL wnioskodawcy wskazano, że ze względu na przenikające się wzajemnie stany chorobowe, jakimi są cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek, w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania pierwotne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w zakresie nerkowych punktów końcowych, niezależnie od występowania PChN (szczegółowe dane dotyczące badań włączonych do analizy dodatkowej wnioskodawcy przedstawiono w niniejszym raporcie w rozdziale 4.1.3).

Wnioskodawca w analizie wskazuje dodatkowo, że poszukiwano też badań dotyczących rzeczywistej praktyki, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek, a w przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) oraz Centre for Reviews and Dissemination.

Wnioskodawca przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu). W celu odnalezienia raportów oceny technologii medycznych przeszukano również systemy baz danych, takie jak: National Institute for Health and Care Excellence, Statens beredning för medicinsk utvärdering, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Medicines Consortium, All Wales Medicines Strategy Group. Ponadto w procesie wyszukiwania wnioskodawca korzystał także z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych oraz wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie przeprowadzono 3 listopada 2021 roku.

Selekcja badań została przeprowadzona przez dwóch niezależnych analityków, a w przypadku niezgodności starano się dojść do konsensusu. W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym badań wtórnych wnioskodawcy zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych (8 publikacji):

- Li 2021 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów SGLT-2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od chorób współistniejących;
- Lo 2018 – oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny i innych interwencji obniżających stężenie glukozy u chorych z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek;
- Menne 2019 – oceniające ostre uszkodzenie nerek i nerkowe zdarzenia niepożądane podczas stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 lub bez;
- Qiu 2021a – oceniające stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 w zakresie częstości występowania MACE (poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, ang. major *adverse cardiac events*) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z chorobami serca i nerek lub bez;
- Qiu 2021b – oceniające bezpieczeństwo stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek;
- Salah 2021 – oceniające wpływ stosowania inhibitorów SGLT-2 na sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe u chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM) oraz niezależnie od statusu T2DM, u pacjentów z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek;
- Toyama 2019 – oceniające wpływ inhibitorów SGLT-2 na wyniki sercowo-naczyniowe, nerkowe i bezpieczeństwo u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek.

Żadne z ww. badań nie spełniają kryteriów włączenia do przeglądu, gdyż obejmują one szerszą populację pacjentów niż analizowana populacja (m.in. eGFR >60 ml/min/1,73 m², zbiorcze dane dla leków SGLT-2, brak wyników dla subpopulacji zgodnej z analizowanym wskazaniem). W związku z powyższym w ramach niniejszego raportu zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników 3 badań wtórnych, których charakterystyka najbardziej odpowiadała kryteriom włączenia do przeglądu wnioskodawcy (Toyama 2019, Qiu 2021a, Li 2021). Krótkie omówienie badań wtórnych zawarto w rozdziale 4.3. Szczegóły dotyczące wszystkich badań wtórnych włączonych przez wnioskodawcę oraz ocena ich wiarygodności znajdują się na str. 33-43 AKL wnioskodawcy.

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych do analizy głównej wnioskodawcy włączono jedno randomizowane badanie DAPA-CKD (13 publikacji pełnotekstowych i 12 abstraktów) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było do takiego leczenia przeciwwskazań.

Populacja z badania DAPA-CKD obejmuje szerszą populację niż populacja wnioskowana (do badania włączano pacjentów z eGFR >60 ml/min/1,73 m²), niemniej wnioskodawca przedłożył wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m².

Dodatkowo do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 6 randomizowanych badań klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu:

- DECLARE-TIMI 58 – obejmujące chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową,
- DAPA-HF – obejmujące dorosłych chorych (wiek ≥18 lat) z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (<40%) (klasa II-IV NYHA),

- DELIGHT – obejmujące dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 30-3500 mg/g,
- DERIVE – obejmujące dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m²
- Kohan 2014 – obejmujące dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c $\geq 7,0$ i $\leq 11,0\%$, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²)
- DIAMOND – obejmujące dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z 24h proteinurią >500 mg i ≤ 3500 mg oraz eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m², bez cukrzycy.

Pomimo iż w części z ww. badań (DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND) PChN stanowiła jedno z kryteriów włączenia i dokonywano w nich oceny zmian współczynnika przesączania kłębuszkowego (eGFR), wnioskodawca zdecydował o włączeniu ww. badań jedynie w ramach analizy dodatkowej z uwagi na fakt, iż 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 były wymagane we wszystkich badaniach (przyp. analityka – w badaniu Kohan 2014).

W ramach niniejszego raportu zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników badań DELIGHT, DERIVE oraz DIAMOND, gdyż kryteria włączenia do niniejszych badań najbardziej odpowiadają wnioskowanej populacji (w zakresie informacji o wcześniejszym stosowaniu ACEI/ACR oraz PChN). W badaniach DECLARE-TIMI-58 oraz DAPA-HF przewlekła choroba nerek nie stanowiła kryterium włączenia do badania natomiast w badaniu Kohan 2014 brak jest danych na temat konieczności stosowania ACEI/ACR przez pacjentów w badaniu.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania DAPA-CKD, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z PChN, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥ 200 i ≤ 5000 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.

Dodatkowo zaprezentowano również skrótową charakterystykę 3 badań włączonych do analizy dodatkowej wnioskodawcy DERIVE, DELIGHT i DIAMOND.

Szczegółowa charakterystyka wszystkich badań włączonych do analizy dodatkowej oraz ocena jakości znajdują się na str. 147-161 AKL wnioskodawcy.

Tabela 13. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
DAPA-CKD (Heerspink 2020, Heerspink 2020b, Wheeler 2020, Wheeler 2021, McMurray 2021, Heerspink 2021, Wheeler 2021b, Persson 2021, Heerspink 2021b, Chertow 2021, Hershink 2021b, Jongs 2021, McMurray 2021b)	<u>Typ badania:</u> międzynarodowe (21 krajów, w tym w Polsce), wielośrodkowe (386 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <u>Typ randomizacji:</u> blokowa, stratyfikowana (stratyfikacja pod względem obecności cukrzycy typu 2 i poziomu ACR) <u>Hipoteza:</u> superiority (domyślnie) <u>Interwencja:</u> dapagliflozyna (DAPA) w dawce 10 mg/dobę <u>Komparator:</u> placebo	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • eGFR ≥ 25 i ≤ 75 ml/min/1,73 m²; • ACR ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g; • stabilna i maksymalna tolerowana dawka ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1; • autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna polycystyczna choroba nerek, toczniowe zapalenie nerek lub zapalenie naczyń związane z ANCA (przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów); • terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> • złożony nerkowy punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek* lub zgon z przyczyn nerkowych** lub sercowo-naczyniowych <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek (utrzymujący się eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub konieczność przewlekłej dializy lub przeszczep nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p>Terapia dapagliflozyną stanowiła terapię „add-on” do terapii ACEI/ARB. Ponadto pacjenci z cukrzycą (zarówno w ramieniu PLC, jak i DAPA) przyjmowali leki przeciwcukrzycowe (m.in. biguanidy (29%) czy insulinę (37,1%)). Dodatkowo pacjenci przyjmowali również m.in. leki przeciwzakrzepowe i leki obniżające poziom lipidów (statyny).</p> <p><u>Mediana okresu obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 2,4 roku <p>W dniu 26 marca 2020 r. niezależny komitet monitorujący dane zalecił przerwanie badania z powodu wyraźnej skuteczności na podstawie 408 pierwszorzędowych zdarzeń końcowych</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę DAPA lub placebo. 	<p>immunoterapia w przypadku pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> zastoinowa niewydolność serca klasy IV według New York Heart Association; zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; rewaskularyzacja wieńcowa (przeżytkowa interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; dowolny stan kliniczny poza obszarem badania nerek i układu sercowo-naczyniowego o przewidywanej długości życia <2 lat na podstawie oceny klinicznej badacza; zaburzenia czynności wątroby (AST lub ALAT >3-krotność górnej granicy normy (GGN) lub całkowita bilirubina >2-krotność GGN w momencie włączenia do badania). <p><u>Liczba pacjentów (N=4 304):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa DAPA: 2 152 grupa placebo: 2 152 <p><u>Liczba pacjentów z populacji ITT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa DAPA: 2 149 grupa placebo: 2 149 <p><u>Średnia wieku pacjentów:</u> 61,8 roku (SD=12,1)</p> <p><u>Odsetek kobiet:</u> 33,1%</p> <p><u>Średnie eGFR:</u> 43,1 ml/min/1,73 m² (SD=12,4)</p> <p><u>Mediana ACR:</u> 949 mg/g</p> <p><u>Odsetek pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z cukrzycą typu 2: 67,5% z chorobą sercowo-naczyniową: 37% z niewydolnością serca: 11% <p><u>Pacjenci, którzy przerwali leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> grupa DAPA: 274 (13%) grupa placebo: 309 (14%) <p><u>Dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 5 i <60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-CKD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> łączna liczba pacjentów (DAPA: , PLC:) wiek (średnia): odsetek kobiet: odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2: 66% odsetek pacjentów z niewydolnością serca odsetek pacjentów stosujących przed leczeniem ACEI odsetek pacjentów stosujących przed leczeniem ARB: 	<ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; zgon niezależnie od przyczyny; <p><u>Eksploracyjne punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> którakolwiek ze składowych złożonych punktów końcowych; złożony punkt końcowy: przewlekła dializa, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych; ≥40% redukcja eGFR; ≥30% redukcja eGFR; zmiana eGFR; odsetek pacjentów z eGFR >40 ml/min/1,73 m² na początku badania, którzy osiągnęli stadium 4 PChN; zmiana ACR; stężenie potasu w surowicy >6,0 mmol/l, >5,5 mmol/l, <3,5 mmol/l lub <3,0 mmol/l; podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z ostatnim pomiarem przez laboratorium centralne); odsetek pacjentów bez cukrzycy na początku badania, z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w trakcie badania; zmiana HbA1c; złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; hospitalizacja z powodu HF; zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem; udar zakończony lub niezakończony zgonem; jakość życia (EQ-5D-5L); zdarzenia niepożądane.
Badania dodatkowe			

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>DELIGHT</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Typ badania:</u> międzynarodowe (9 krajów) wieloośrodkowe (116 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> stratyf kowana</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Grupa 1:</u> dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z SAXA (saksagliptyna) 2,5 mg/d</p> <p><u>Grupa 2:</u> dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę</p> <p><u>Grupa 3:</u> placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; cukrzyca typu 2 przez >12 miesięcy; ACR 30-3500 mg/g; eGFR 25-75 ml/min/1,73 m²; HbA1c 7,0-11,0% (53-97 mmol/mol); stosowanie stałych dawek leków obniżających stężenie glukozy i przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE lub ARB, przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1, rozpoznana niecukrzycowa choroba nerek, ciężka choroba sercowo-naczyniowa; 2 lub więcej poważnych epizodów hipoglikemii w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; stężenie hemoglobiny <9g/dl (lub 5,6 mmol/l); objawy choroby wątroby; niewystarczająco kontrolowane ciśnienie krwi (SBP ≥ 180 mm Hg lub DBP ≥ 110 mm Hg); aktualne stosowanie inhibitorów SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów DPP-4 lub długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami. <p><u>Liczba pacjentów (N=448)*:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA: 145 pacjentów PLC: 148 pacjentów <p><u>Mediana wieku pacjentów (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 64,7 lat (8,6) Grupa PLC: 64,7 lat (8,5) <p><u>Średnie eGFR (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 50,2 ml/min/1,73 m² (13,0) Grupa PLC: 47,7 ml/min/1,73 m² (13,5) <p><u>Średnie ACR (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 270,0 mg/g (69-751) Grupa PLC: 257,5 mg/g (80-949) <p><u>Odsetek pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z cukrzycą typu 2: 100% stosujących wcześniej ACEI/ARB: 99% 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana ACR <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c; zmiana masy ciała; zmiana SBP; zmiana FPG; odsetek chorych osiągających redukcję $>30\%$ ACR; odsetek chorych osiągających HbA1c $<7,0\%$ (53 mmol/mol); 24-h wydalanie glukozy z moczem; 24-h wydalanie a buminy z moczem; cholesterol LDL; cholesterol HDL; kwas moczowy; hematokryt; odsetek pacjentów osiągających korzyść kliniczną, definiowaną jako redukcja HbA1c $\geq 0,3\%$ (3,3 mmol/mol), redukcja masy ciała $\geq 3\%$, redukcja SBP ≥ 3 mm Hg w pozycji siedzącej; bezpieczeństwo: zmiana eGFR, przerwanie leczenia z powodu trwałego wzrostu stężenia kreatyniny $\geq 1,5$-krotność wartości wyjściowej, zdarzenia niepożądane.
<p>DERIVE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Typ badania:</u> międzynarodowe (7 krajów) wieloośrodkowe (88 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> stratyf kowana</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Grupa 1:</u> dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę</p> <p><u>Grupa 2:</u> placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 24 tygodnie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 do <75 lat; cukrzyca typu 2 przez >12 miesięcy; niewystarczająca kontrola glikemii (HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$ w badaniu przesiewowym); indeks masy ciała (BMI) 18-45 kg/m² podczas pierwszej wizyty; stosowanie stabilnego leczenia zmniejszającego stężenie glukozy; przewlekła choroba nerek stadium 3A (eGFR 40-65 ml/min/1,73 m² podczas pierwszej wizyty, oraz eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² podczas wizyt w fazie randomizowanej). 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana masy ciała; zmiana FPG; zmiana SBP spoczynkowego; odsetek chorych osiągających HbA1c $<7,0\%$; zmiana stężenia a bumin w moczu; zmiana ACR; zmiana stężenia kwasu moczowego na czczo; odsetek chorych otrzymujących terapie ratunkowe po

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w wywiadzie; niektóre choroby sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem lub poważna choroba naczyniowo-mózgowa, niestabilna lub wcześniej nierozpoznana arytmia) lub niektóre choroby nerek stosowanie metforminy w dawkach innych niż w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (eGFR, 30–59 ml/min/1,73 m²) zgodnie z lokalnymi wytycznymi lub oceną badacza; leczenie inhibitorem SGLT2, agonistą receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1) lub szybko/krótko działającą insuliną podczas badania przesiewowego; <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA: 160 pacjentów PLC: 161 pacjentów <p><u>Mediana wieku pacjentów (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 65,3 lat (66,0) Grupa PLC: 66,2 lat (68,0) <p><u>Średnie eGFR (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 53,3 ml/min/1,73 m² (8,7) Grupa PLC: 53,6 ml/min/1,73 m² (10,6) <p><u>Średnie ACR (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 23,5 mg/g (2,7-5852) Grupa PLC: 29,0 mg/g (3,8-8474) <p><u>Odsetek pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> z cukrzycą typu 2: 100% <p>stosujących wcześniej ACEI/ARB: DAPA: 85,6%, PLC: 82,0%</p>	<p>niepowodzeniu utrzymania odpowiedniej kontroli glukemii;</p> <ul style="list-style-type: none"> bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia).
<p>DIAMOND <u>Źródło finansowania:</u> AstraZeneca</p>	<p><u>Typ badania:</u> międzynarodowe (3 kraje) wieloośrodkowe (6 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, typu cross-over</p> <p><u>Typ randomizacji:</u> blokowa</p> <p><u>Hipoteza:</u> b/d</p> <p><u>Grupa 1:</u> dapagliflozyna w dawce 10 mg/dobę</p> <p><u>Grupa 2:</u> placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 6 tygodni</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci w wieku 18–75 lat; przewlekła choroba nerek, z 24-godzinnym wydalaniem białka w moczu większym niż 500 mg i mniejszym lub równym 3500 mg oraz eGFR wynoszącym co najmniej 25 ml/min/1,73 m²; stosowanie stałych dawek inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2; rozpoznanie przewlekłej choroby nerek uważanej za niereagującą na leczenie inhibitorem SGLT2, takiej jak autosomalna dominująca lub recesywna wielotorbielowatość nerek, zapalenie nerek tocznia lub zapalenie naczyń związane z cytoplazmatycznym przeciwciałem przeciwnowotworowym; wskazanie do stosowania leków immunosupresyjnych lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych 	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana 24-h proteinurii <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana GFR; zmiana masy ciała; zmiana SBP i DBP; zmiana biomarkerów neurohormonalnych; zmiana 24-h albuminurii; zmiana wskaźnika proteina/kreatynina; zmiana ACR; zmiana FPG; zmiana HbA1c; zmiana stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia potasu, wapnia, fosforanów, białka oraz cholesterolu LDL i HDL; zdarzenia niepożądane.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>w chorobie nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba naczyń obwodowych lub ryzyko odwodnienia lub utraty objętości. <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DAPA: 27 pacjentów PLC: 26 pacjentów <p><u>Mediana wieku pacjentów (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 52 lata (10) Grupa PLC: 51 lat (16) <p><u>Średnie eGFR (SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa DAPA: 58,9 ml/min/1,73 m² (20,7) Grupa PLC: 57,8 ml/min/1,73 m² (25,5) <p><u>Średnie ACR: b/d</u></p> <p><u>Odsetek pacjentów:</u> stosujących wcześniej terapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ACEI: DAPA: 56%, PLC: 62% ARB: DAPA: 44%, PLC 38% 	

* schyłkową niewydolność nerek (ESRD, ang. *end stage renal disease*) zdefiniowano jako potrzeba podtrzymującej dializy (otrzewnowej lub hemodializy) przez co najmniej 28 dni i przeszczepienie nerki lub utrzymujący się eGFR < 15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 28 dni;

** zgon z przyczyn nerkowych zdefiniowano jako zgon z powodu schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), gdy leczenie dializą zostało celowo wstrzymane (dializa nie została rozpoczęta lub została przerwana) z jakiegokolwiek powodu;

Skróty: ACEI – inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*), ACR – wskaźnik albumina/kreatynina (ang. *albumin/creatinine ratio*), AIAT – aminotransferaza alaninowa, ANCA – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*), AST – aminotransferaza asparaginianowa, DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), GGN – górna granica normy, iTT – populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. *intention to treat*), PChN – przewlekła choroba nerek

Odnosząc się do oceny punktu końcowego uwzględniającego eGFR należy zauważyć, iż eksperci ankietowani przez Agencję w ramach prac nad niniejszym raportem jako istotne kliniczne punkty końcowe wskazali zmniejszenie śmiertelności i wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek GFR < 15 ml/min tj. wystąpienie konieczności rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (prof. Jacek Różański), a także zmniejszenie śmiertelności, w tym śmiertelności sercowo-naczyniowej, zmniejszenie liczby pacjentów wymagających terapii nerkozastępczej oraz spowolnienie progresji PChN (zwolnienie spadku eGFR) i redukcję białkomoczu (prof. Alicja Dębska-Ślizień, prof. Magdalena Durlik i prof. Andrzej Oko). Eksperci ankietowani w ramach prac nad raportem dla leku Ketosteril we wskazaniu „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)” (OT.4331.14.2019), w odpowiedzi na pytanie o punkty końcowe istotne klinicznie wskazali m.in. 50% spadek eGFR oraz zgon (prof. Durlik, prof. Dębska-Ślizień, prof. Matuszkiewicz-Rowińska).

Dodatkowo w wytycznych EMA (ang. European Medicines Agency) dotyczących oceny efektywności interwencji stosowanych w celu zapobiegania/spowolnienia progresji przewlekłej niewydolności nerek z 2016, wskazano, że w badaniach klinicznych w celu oceny funkcji nerek najczęściej dokonuje się pomiaru parametrów ściśle związanych z zapobieganiem/spowolnieniem progresji choroby, tj. współczynnika filtracji kłębuszkowej eGFR, białka w moczu (proteinuria).

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę kwestionariuszy, które posłużyły do analizy jakości życia w badaniu DAPA-CKD.

Tabela 14. Charakterystyka kwestionariuszy zastosowanych do pomiaru jakości życia w badaniu DAPA-CKD

Kwestionariusz	Opis kwestionariusza	Definicja poprawy
KDQoL (The Kidney Disease Quality of Life)	<p>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.</p> <p>Domeny KDQoL: objawy, wpływ choroby nerek, obciążenie chorobą nerek, stan zatrudnienia, jakość stosunków międzyludzkich, czynności seksualne, sen, wsparcie społeczne, wsparcie pracowników stacji dializ, satysfakcja pacjenta.</p>	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

Kwestionariusz	Opis kwestionariusza	Definicja poprawy
EQ-5D-5L	EQ-5D jest kwestionariuszem generycznym oceny jakości życia. Składa się z dwóch części: opisowej oraz wizualnej skali analogowej EQ VAS. Część opisowa kwestionariusza zawiera 5 domen, takich jak: mobilność; samoobsługa; zwykłe, codzienne czynności; ból/dyskomfort oraz lęk/depresja, ocenianych w przypadku EQ-5D-5L za pomocą 5-stopniowej skali. W ten sposób stan zdrowia opisywany jest przy pomocy 5-cyfrowej liczby. EQ VAS stanowi skala od 0 do 100, gdzie 0 to najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.	Wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania DAPA-CKD za pomocą skali Jadada (5/5 punktów) oraz za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Wnioskodawca ocenił, że ryzyko selektywnego raportowania w badaniu jest niejasne, z uwagi na fakt, iż w dostępnych publikacjach nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych, które planowano ocenić w badaniu zgodnie z protokołem, jednak podkreślono, że wciąż publikowane są nowe artykuły opisujące brakujące wyniki. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration – badanie DAPA-CKD

Oceniany element	DAPA-CKD
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niejasne
Inne	Niskie

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono za pomocą skali AMSTAR 2.

Badania Li 2021 (13/16 punktów), Lo 2018 (13/16 punktów), Menne 2019 (12/16 punktów) oraz badanie Qiu 2021a (13/16 punktów) zostały ocenione jako badania o niskiej jakości. W ww. badaniach punkty odjęto głównie z powodu nieprzedstawiania listy wykluczonych badań, braku oceny potencjalnego wpływu ryzyka popełnienia błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy, braku opisu źródła finansowania badań włączonych do przeglądu oraz braku uzasadnienia wyboru typów badań klinicznych.

Badania Qiu 2021b (7/16 punktów), Salah 2021 (11/16 punktów) oraz Toyama 2019 (10/16 punktów) zostały ocenione jako badania o krytycznie niskiej jakości. Punkty w ww. badaniach odjęto głównie z powodu braku wyjaśnienia kryteriów wyboru badań klinicznych, nieprzedstawienia listy wykluczonych badań oraz braku opisu źródła finansowania badań włączonych do przeglądu. Ponadto w przypadku badania Qiu 2021b nie przedstawiono danych dotyczących powtórnej selekcji oraz ekstrakcji badań. Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy, a szczegółową ocenę jakości poszczególnych badań zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 42-43, tabela 10.

Ponadto wnioskodawca przeprowadził ocenę jakości badań włączonych do analizy dodatkowej. Wszystkie badania otrzymały 5/5 punktów w skali Jadada, z wyjątkiem badania Kohan 2014, które uzyskało 4/5 punktów, gdyż nie wskazano w nim metody randomizacji. Wnioskodawca przeprowadził również ocenę ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane. Badania DECLARE-TIMI-58 oraz DAPA-HF otrzymały 6/7 punktów (odjęto punkty za brak opisu wyników dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji), badanie DELIGHT 7/7 punktów, badanie DERIVE 6/7 punktów (punkt odjęto za brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów), badanie Kohan 2014 5/7 (punkty odjęto za brak opisu metody randomizacji oraz brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów), a badanie DIAMOND 5/7 punktów (punkty odjęto za brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów oraz za fakt, iż badanie to jest badaniem typu naprzemiennego). Szczegółowe informacje zawiera AKL wnioskodawcy na str. 151-152, tabela 83.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 10):

- Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy

subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² stanowiła 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD.

- Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 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.
- W badaniu DAPA-CKD uczestniczył wyjątkowo wysoki odsetek chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 (67,5%, podczas gdy w rzeczywistej praktyce klinicznej cukrzycę stwierdza się u 30–50% pacjentów z PChN), jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna w obu analizowanych podgrupach chorych.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie DAPA-CKD zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m²), a dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² pochodzą z analizy post-hoc. Dlatego wyniki takiej analizy należy interpretować z ostrożnością.
- Dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² stanowią dane niepublikowane (pochodzące od podmiotu odpowiedzialnego), tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review i są trudne do weryfikacji.
- [REDACTED] Niemniej w populacji ogólnej niezależnie od rasy zastosowanie DAPA vs PLC wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych). W zakresie zgonów niezależnie od przyczyny wykazano, że zastosowanie DAPA vs PLC w populacji ogólnej wiąże się z większą redukcją ryzyka zgonu w subpopulacji europejskiej (HR= 0,73; 95%CI: 0,54; 0,99, wynik na pograniczu IS) w porównaniu z subpopulacją azjatycką (HR=0,74; 95%CI: 0,39; 1,39, wynik NS).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 10 AKL wnioskodawcy):

- Nie odnaleziono opracowań wtórnych dedykowanych specyficznie ocenie dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności (rozdz. 4.1). Włączone opracowania przedstawiały wyniki cząstkowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia większości włączonych opracowań uniemożliwiły włączenie do nich badania DAPA-CKD, a tym samym uniemożliwiły także pełną ocenę dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym.
- Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono wyniki badania DAPA-CKD, dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² (którzy stanowią 88,1% całkowitej populacji z badania DAPA-CKD). Z uwagi na fakt, iż dane dla podgrupy są danymi nieopublikowanymi zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników dla całej populacji pacjentów z badania DAPA-CKD.

Dodatkowo skrótowo przedstawiono wyniki badań: DELIGHT, DERIVE i DIAMOND.

Wyniki, które osiągnęły istotność statystyczną oznaczono pogrubioną czcionką.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

We włączonym badaniu DAPA-CKD nie oceniono przeżycia całkowitego, natomiast oceniono jakość życia oraz zgony z poszczególnych przyczyn.

Jakość życia

Zgodnie z informacją przekazaną od wnioskodawcy wyniki dotyczące jakości życia nie zostały jeszcze opublikowane, a dane z abstraktu McEwan 2021 dotyczą jedynie użyteczności stanów zdrowia bez wskazania różnic pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo. Jednakże wnioskodawca przedłożył w ramach uzupełnień wymaganych minimalnych wyniki dotyczące jakości życia dla populacji ogólnej na podstawie kwestionariusza KDQoL oraz EQ-5D-5L, które opracowano dla NICE na podstawie nieopublikowanych danych.

KDQoL



Szczegółowe wyniki dla okresu obserwacji 12 miesięcy oraz wartości wyjściowe znajdują się w Uzupełnieniach wnioskodawcy na str. 11-12.

Tabela 16. Wyniki kwestionariusza KDQoL w badaniu DAPA-CKD na podstawie nieopublikowanych danych

[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]

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), PLC – placebo

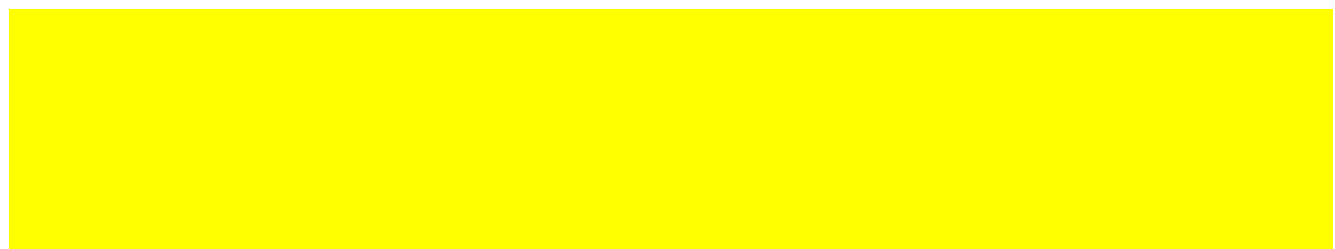


Tabela 17. Zmiana wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L od wartości wyjściowych DAPA vs PLC dla okresu obserwacji 24 i 36 miesięcy

	DAPA		PLC	
	N	n (%)	N	n (%)
24 miesięcy				
36 miesięcy				

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, PLC – placebo

Zgon

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD zastosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo w czasie okresu obserwacji 2,4 roku (mediana) w populacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² wiązało się

- redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o
- redukcją ryzyka zgonu w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca o

Punkty końcowe takie jak zgon z powodu niewydolności serca oraz zgon z innych przyczyn niż sercowo-naczyniowe nie były oceniane w analizowanej subpopulacji.

w zakresie zgonu z przyczyn nerkowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Natomiast w populacji ogólnej wykazano, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie okresu obserwacji wynoszącego 2,4 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie:

- redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny o 31% (HR=0,69 (95% CI: 0,53; 0,88), p=0,004);
- redukcją ryzyka zgonu w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca o 29% (HR=0,71 (95% CI: 0,55; 0,92), p=0,009);
- redukcją ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca o 73% (HR=0,27 (95% CI: 0,08; 0,98), p<0,05);
- redukcją ryzyka zgonu z innych powodów niż sercowo-naczyniowe 56% (HR=0,54 (95% CI: 0,36; 0,82), p<0,05).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zgonu z przyczyn nerkowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych pomiędzy DAPA a PLC.

Szczegółowe wyniki zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 71-72, tabela 33 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz str. 80, tabela 39 (zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – zgon – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Analiza w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²								
Zgon niezależnie od przyczyny								
Zgon z przyczyn nerkowych								
Z przyczyn CV								

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF								
Populacja ogólna								
Zgon niezależnie od przyczyny		101 (4,7)		146 (6,8)	0,69 (0,53; 0,88) p=0,004	0,68 (0,52; 0,88) p=0,003	-0,02 (-0,03; -0,01) p=0,003	48 (29; 143)
Zgon z przyczyn nerkowych		2 (0,09)		6 (0,3)	0,35 (0,07; 1,73) p>0,05	0,33 (0,07; 1,65) p>0,05	-0,02 (-0,04; -0,01) p>0,05	n/d
Z przyczyn CV*		66 (3,1)		80 (3,7)	0,81 (0,58; 1,12) p>0,05	0,81 (0,58; 1,13) p>0,05	-0,01 (-0,02; 0,004) p>0,05	n/d
Z przyczyn CV**		41 (1,9)		50 (2,3)	0,82 (0,54; 1,24) p>0,05	0,82 (0,54; 1,24) p>0,05	-0,004 (-0,01; 0,004) p>0,05	n/d
Zgon z przyczyn HF	2152	3 (0,1)	2152	11 (0,5)	0,27 (0,08; 0,98) p<0,05	0,27 (0,08; 0,98) p=0,05	-0,004 (-0,01; -0,0003) p=0,03	269 (141; 3155)
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF		100 (4,6)		138 (6,4)	0,71 (0,55; 0,92) p=0,009	0,71 (0,55; 0,93) p=0,01	-0,02 (-0,03; -0,004) p=0,01	57 (32;250)
Zgon z przyczyn innych niż CV		36 (1,7)		66 (3,1)	0,54 (0,36; 0,82) p<0,05	0,54 (0,36; 0,81) p=0,003	-0,01 (-0,02; -0,005) p=0,003	72 (44; 206)

* w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV);

** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CV – sercowo-naczyniowy, DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), n/d – nie dotyczy, NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę liczby zdarzeń w okresie 100 pacjentolat dla poszczególnych punktów końcowych. Wyniki ww. analiz znajdują się w AKL wnioskodawcy na str. 71 (zgon z przyczyn nerkowych), 75 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych), 79 (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca), 87 (zgon z niezależnie od przyczyny) dla populacji ogólnej oraz na str. 111 (zgon z przyczyn nerkowych), 112 (zgon z przyczyn CV), 113 (zgon niezależnie od przyczyny dla subpopulacji oraz 116 (zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF) dla subpopulacji pacjentów z eGFR \geq 25 i <60 ml/min/1,73 m².

- populacja z cukrzycą typu 2 vs populacja bez cukrzycy

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy na podstawie badania DAPA-CKD hazard względny w zakresie zgonu z przyczyn CV dla populacji ogólnej z cukrzycą typu 2 wyniósł: HR=0,85 (95% CI: 0,59; 1,21), a dla chorych bez cukrzycy typu 2: HR=0,65 (95% CI: 0,28; 1,49), w zakresie zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF dla populacji ogólnej z cukrzycą typu 2 wyniósł: **HR=0,70 (95% CI: 0,53; 0,92)**, a dla chorych bez cukrzycy typu 2 HR=0,79 (95% CI: 0,40; 1,55), natomiast w zakresie zgonu niezależnie od przyczyny hazard dla populacji ogólnej z cukrzycą typu 2 wyniósł: **HR=0,74 (95% CI: 0,56; 0,98)**, a dla chorych bez cukrzycy typu 2 wyniósł **HR=0,52 (95% CI: 0,29; 0,93)** (dane nieprzedstawione w tabeli).

Złożony punkt końcowy: \geq 50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych – pierwszorzędowy punkt końcowy

Zastosowanie dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,4 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego:

w populacji ogólnej (HR=0,61; 95% CI: 0,51; 0,72); p<0,001). Szansa wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego była w grupie DAPA w porównaniu z grupą placebo w populacji ogólnej (OR= 0,59; 95% CI: 0,49; 0,72; p<0,00001). Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² – okres obserwacji 2,4 roku

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	Analiza w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²							
	Populacja ogólna							
	2152	197 (9,2)	2152	312 (14,5)	0,61 (0,51; 0,72) p<0,001	0,59 (0,49; 0,72) p<0,00001	-0,05 (-0,07; -0,03) p<0,00001	19 (14; 30)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CV – sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*), DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end stage renal disease*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego. Wyniki ww. analizy zamieszczono w AKL wnioskodawcy na str. 65 dla populacji ogólnej oraz na str. 105 dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

W analizie wnioskodawcy zaprezentowano również wyniki analizy w podgrupach (m.in. ze względu na wiek, płeć, rasę) dla pierwszorzędnego punktu końcowego – szczegóły przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 65, rysunek 7.

- populacja z cukrzycą typu 2 vs populacja bez cukrzycy

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w AKL wnioskodawcy na podstawie badania DAPA-CKD hazard względny w zakresie złożonego punktu końcowego dla osób z cukrzycą typu 2 wyniósł: HR=0,64 (95% CI: 0,52; 0,79)), a dla osób bez cukrzycy: HR=0,50 (95% CI: 0,35; 0,72) (dane nieprzedstawione w tabeli).

$\geq 50\%$ redukcja eGFR

Zastosowanie dapagliflozyny w analizowanym okresie (mediana 2,4 roku) wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR w porównaniu z grupą placebo o w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² . Szansa wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR w populacji stosującej dapagliflozynę była w porównaniu z grupą placebo zarówno w analizowanej subpopulacji . Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – $\geq 50\%$ redukcja eGFR – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² w czasie okresu obserwacji 2,4 roku (mediana)

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR	Analiza w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²							
	Populacja ogólna							
	2152	112 (5,2)	2152	201 (9,3)	0,53 (0,42; 0,67) p<0,05	0,53 (0,42; 0,68) p<0,00001	-0,04 (-0,06; -0,03) p<0,00001	25 (18; 39)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie $\geq 50\%$ redukcji eGFR. Wyniki ww. analizy zawiera AKL wnioskodawcy na str. 66-67 dla populacji ogólnej oraz na str. 106 dla analizowanej subpopulacji.

- populacja z cukrzycą typu 2 vs populacja bez cukrzycy

W analizach wnioskodawcy wskazano, że współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w porównaniu z placebo w zakresie $\geq 50\%$ redukcji

eGFR (hazard względny w populacji ogólnej dla osób z cukrzycą typu 2: HR=0,55 (95% CI: 0,42; 0,72)), a dla osób bez cukrzycy typu 2: HR=0,49 (95% CI: 0,32; 0,75) (dane nieprzedstawione w tabeli).

Schyłkowa niewydolność nerek

W populacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² zastosowanie dapagliflozyny w porównaniu z placebo w czasie mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,4 roku wiązało się z istotnie statystycznie zmniejszonym ryzykiem wystąpienia:

- schyłkowej niewydolności nerek
- eGFR <15 ml/min/1,73 m²
- długoterminowej dializoterapii

Szansa wystąpienia ww. zdarzeń była

w grupie DAPA vs PLC.

W zakresie punktu końcowego przeszczep nerki

Szczegółowe wyniki prezentuje poniższa tabela.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności – schyłkowa niewydolność nerek – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² – okres obserwacji 2,4 roku (mediana)

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Analiza w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²								
Schyłkowa niewydolność nerek								
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²								
Długoterminowa dializoterapia								
Przeszczep nerki								
Populacja ogólna								
Schyłkowa niewydolność nerek		109 (5,1)		161 (7,5)	0,64 (0,50; 0,82) p<0,05	0,66 (0,51; 0,85) p=0,001	-0,02 (-0,04; -0,01) p=0,001	42 (26; 104)
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²		84 (3,9)		120 (5,6)	0,67 (0,51; 0,88) p<0,05	0,69 (0,52; 0,92) p=0,01	-0,02 (-0,03; -0,004) p=0,01	60 (34; 248)
Długoterminowa dializoterapia	2152	68 (3,2)	2152	99 (4,6)	0,66 (0,48; 0,90) p<0,05	0,68 (0,49; 0,93) p=0,01	-0,01 (-0,03; -0,003) p=0,01	70 (39; 348)
Przeszczep nerki		3 (0,1)		8 (0,4)	-	0,37 (0,10; 1,41) p>0,05	-0,002 (-0,01; 0,001) p>0,05	431 (1444; 188)
Przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia		69 (3,2)		100 (4,6)	0,66 (0,49; 0,90) p<0,05	0,68 (0,50; 0,93) p=0,02	-0,01 (-0,03; -0,003) p=0,01	70 (39; 357)

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate), n/d – nie dotyczy, HR – hazard względny (ang. hazard ratio), NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat), OR – iloraz szans (ang. odds ratio), PLC – placebo, RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę liczby zdarzeń dla pacjentolat w zakresie schyłkowej niewydolności nerek. Szczegółowe wyniki ww. analizy zamieszczono w AKL wnioskodawcy na str. 69-70 dla populacji ogólnej oraz na str. 109-110 dla analizowanej subpopulacji.

- populacja z cukrzycą typu 2 vs populacja bez cukrzycy

Skuteczność dapagliflozyny w zakresie redukcji ryzyka schyłkowej niewydolności nerek, eGFR <15 ml/min/1,73 m² i przewlekłej dializoterapii wynosiła odpowiednio dla populacji ogólnej u pacjentów z cukrzycą typu 2: **HR=0,69 (95% CI: 0,51; 0,92)**, HR=0,73 (95% CI: 0,52; 1,03) i **HR=0,68 (95% CI: 0,47; 0,98)**, a dla chorych bez cukrzycy typu 2 odpowiednio: **HR=0,56 (95% CI: 0,36; 0,87)**, **HR=0,56 (95% CI: 0,35; 0,91)** i HR=0,62 (95% CI: 0,36; 1,09) (dane nieprzedstawione w tabeli). Szczegóły zawarto w AKL wnioskodawcy na str. 69.

Pozostałe punkty końcowe

- zmiana eGFR i ACR – dane dychotomiczne

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD w czasie mediany obserwacji wynoszącej 2,4 roku stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych w porównaniu z placebo

(HR=0,56 (95%CI: 0,45; 0,68), p<0,001).

W populacji ogólnej oceniono również punkty dotyczące pogorszenia funkcji nerek i wyników ACR – analizy tej nie przeprowadzono dla subpopulacji z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności – dane dychotomiczne – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²

Punkt końcowy: zgon	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Analiza w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²								
Populacja ogólna								
≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	2152	142 (6,6)	2152	243 (11,3)	0,56 (0,45; 0,68) p<0,001	0,55 (0,45; 0,69) p<0,00001	-0,05 (-0,06; -0,03) p<0,00001	22 (16;34)
Nagle pogorszenie czynności nerek*		63 (2,9)		91 (4,2)	0,68 (0,49; 0,94) p=0,02	0,68 (0,49; 0,95) p=0,02	-0,01 (-0,02; -0,002) p=0,02	77 (42; 521)
Regresja do ACR <300 mg/g	1913	638 (33,4)	1947	424 (21,8)	1,81 (1,60; 2,05)	1,80 (1,56; 2,07) p<0,00001	0,12 (0,09; 0,14) p<0,00001	9 (7; 12)
Progresja do ACR ≥3000 mg/g	1909	95 (5,0)	1911	215 (11,3)	0,41 (0,32; 0,52)	0,41 (0,32; 0,53) p<0,00001	-0,06 (-0,08; -0,05) p<0,00001	16 (13; 22)

*definiowane jako co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana]

Skróty: ACR – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), CV – sercowo-naczyniowej, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *estimated glomerular filtration rate*), DAPA – dapagliflozyna, ESKD/ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end stage kidney disease, end stage renal disease*), HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*), n/d – nie dotyczy, NNT – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*), PLC – placebo, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Ponadto wnioskodawca przeprowadził analizę liczby zdarzeń odnoszących się do pacjentolat w zakresie 50% redukcji eGFR, rozwinięcia ESRD lub zgonu z przyczyn nerkowych, której wyniki znajdują się na str. 77 AKL wnioskodawcy, w zakresie nagłego pogorszenia nerek na str. 89, a także w zakresie regresji i progresji wskaźnika ACR na str. 94.

- populacja z cukrzycą typu 2 vs populacja bez cukrzycy

W zakresie ≥50% redukcji eGFR, rozwinięcia ESRD lub zgonu z przyczyn nerkowych w populacji ogólnej z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wynosiła 43% (HR=0,57 (95% CI: 0,45; 0,73)), a u chorych bez cukrzycy typu 2 49% (HR=0,51 (95% CI: 0,34; 0,75)). Redukcja nagłego pogorszenia czynności nerek była o 44% niższa w populacji ogólnej z cukrzycą typu 2 przyjmującej dapagliflozynę (HR=0,66 (95% CI: 0,46; 0,96)), a w przypadku chorych bez cukrzycy typu 2 nie osiągnięto różnicy istotnej statystycznie (HR=0,75 (95% CI: 0,39; 1,43)) (dane niezawarte w tabeli).

- Zmiana eGFR i ACR – populacja ogólna – dane ciągłe

W niniejszej analizie zdecydowano również o przedstawieniu danych dotyczących zmiany eGFR w różnych punktach czasowych w populacji ogólnej, ze względu na specyficzny wpływ terapii na ten parametr oraz uwzględnienie wpływu leku na GFR w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Zmiany te nie były oceniane w subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Zmiana eGFR od wartości początkowej w populacji ogólnej w czasie mediany obserwacji 2,4 roku w grupie DAPA wyniosła $-2,88 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² na rok i $-3,79 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² na rok w grupie placebo (MD=0,93 ml/min/1,73 m² na rok (95% CI: 0,61; 1,25)), a różnica osiągnęła poziom istotności statystycznej. Należy zauważyć, że spadek eGFR po dwóch tygodniach leczenia był znacznie większy w grupie DAPA w porównaniu z placebo i wyniósł odpowiednio: $-3,97 \pm 0,11$ vs $-0,82 \pm 0,12$. Wnioskodawca w analizie wskazuje, że jest to typowe dla wszystkich flozyn i jest związane z mechanizmem działania inhibitorów SGLT-2.

Warto również zwrócić uwagę, iż w czasie trwania leczenia 2,3 roku mniejszy spadek eGFR po zastosowaniu DAPA w porównaniu z placebo zaraportowano w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2, w porównaniu z grupą pacjentów bez cukrzycy (odpowiednio: MD=2,26 (95%CI: 1,88; 2,44) vs MD= 1,29 (95% CI: 0,73; 1,85).

Ponadto stosowanie dapagliflozyny było związane z istotną statystycznie redukcją poziomu ACR w porównaniu z placebo (MD=-29,3 (95% CI: -33,1; -25,2)). Podobnie jak w przypadku danych w zakresie eGFR, również w zakresie ACR szczególnie duże różnice pomiędzy grupami obserwowano w subpopulacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (MD=-43,0 (95% CI: -50,1; -34,8)), w porównaniu z pacjentami bez cukrzycy (-14,4 (95% CI: -25,5; -1,7)), jednak obydwa wyniki były istotne statystycznie.

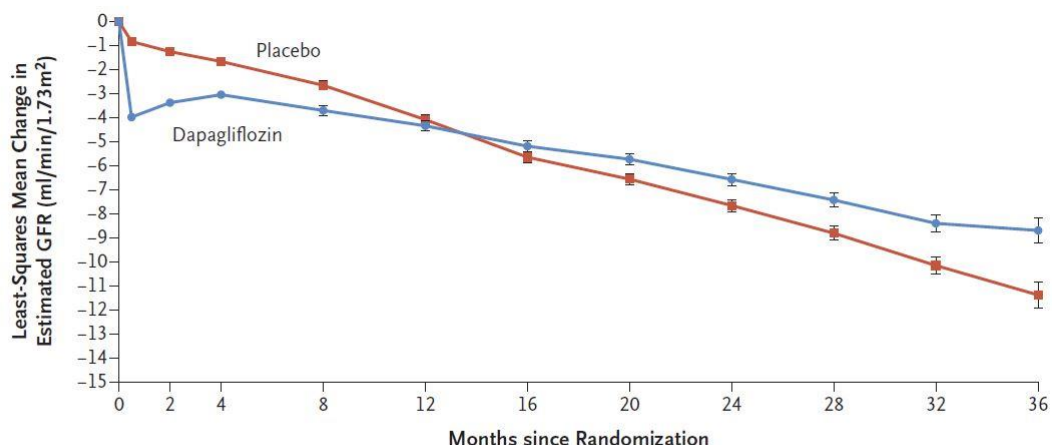
Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności – dane ciągłe, populacja ogólna

Punkt końcowy: zgon	Średnia (95%CI)/(SE)		MD (95%CI)
	DAPA	PLC	
Zmiana eGFR			
Od początku do 30 mies.	-2,86 (0,11)	-3,79 (0,11)	0,93 (0,61; 1,25)
- od początku do 2 tyg.	-3,97 (0,15)	-0,82 (0,15)	-3,15 (bd)
- od 2 tyg. do 30 mies.	-1,67 (0,11)	-3,59 (0,11)	1,92 (1,61; 2,24)
Od początku do końca leczenia (2,3 lata)	-2,88 (0,11)	-3,83 (0,12)	0,95 (0,63; 1,27)
- od początku do 2 tyg. (T2DM)	Bd	Bd	-2,61 (2,16; 3,06)
- od początku do 2 tyg. (bez T2DM)	Bd	Bd	-2,01 (1,36; 2,66)
- od 2 tyg. do 2,3 roku (T2DM)	-1,58 (0,14)	-3,84 (0,14)	2,26 (1,88; 2,64)
- od 2 tyg. do 2,3 roku (bez T2DM)	-1,90 (0,20)	-3,18 (0,20)	1,29 (0,73; 1,85)
Zmiana ACR			
Zmiana ACR	-42,9 (-45,1; -40,6)	-19,2 (-22,4; -15,9)	-29,3 (-33,1; -25,2)
-T2DM	-32,5 (-38,8; -25,6)	-21,2 (-28,5; -13,0)	-14,4 (-25,5; -1,7)
- bez T2DM	-47,1 (-51,8; -41,9)	-7,1 (-15,8; 2,1)	-43,0 (-50,1; -34,8)

Skróty: ACR – wskaźnik abumina/kreatynina w moczu, CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, MD – różnica średnich (ang. *mean difference*), PLC – placebo, T2DM – cukrzyca typu 2

Poniżej przedstawiono wykres prezentujący zmianę eGFR po zastosowaniu DAPA oraz placebo w czasie trwania badania. Należy zwrócić uwagę na gwałtowny spadek eGFR po zastosowaniu DAPA w ciągu pierwszych dwóch tygodni, ale również na fakt, iż krzywe dla DAPA i PLC przecinają się dopiero w 12 mies. leczenia, co oznacza że pacjenci leczeni DAPA dopiero po 12 mies. uzyskują mniejszy średni spadek eGFR w porównaniu do ramienia PLC.



No. of Participants	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Placebo	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

Rysunek 1. Analiza zmiany eGFR w czasie po zastosowaniu DAPA vs PLC na podstawie badania DAPA-CKD (źródło: AKL wnioskodawcy)

W AKL wnioskodawcy dodatkowo oceniono zmianę ciśnienia krwi, szczegółowe wyniki znajdują się na str. 100-101.

Wyniki analizy skuteczności badań włączonych do analizy dodatkowej

W niniejszym raporcie w zakresie badań włączonych do analizy dodatkowej ograniczono się do opisu punktów końcowych zgodnych z celem niniejszej analizy. Zgodnie z wynikami badań DELIGHT, DERIVE oraz DIAMOND zastosowanie dapagliflozyny w czasie okresu obserwacji 24 tyg. (DELIGHT, DERIVE) i 6 tyg. (DIAMOND) wiązało się z istotną statystycznie większą redukcją eGFR w porównaniu z ramieniem placebo (odpowiednio dla badania: MD=-2,35 ml/min/1,73 m² (95% CI: -4,16; -0,53), MD= -2,49 ml/min/1,73 m² (95% CI: -4,96; -0,02) oraz MD=-6,6 ml/min/1,73 m² (95% CI: -9,0; -4,2). W AKL wnioskodawca wskazał, że zgodnie z wnioskami autorów badania DIAMOND 6-tygodniowe leczenie dapagliflozyną wywołało ostry i odwracalny spadek GFR. Trwają długoterminowe badania kliniczne mające na celu ustalenie, czy inhibitory SGLT-2 mogą bezpiecznie zmniejszyć częstość występowania poważnych objawów klinicznych dotyczących nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z cukrzycą i bez cukrzycy.

Na podstawie wyników badania DELIGHT, zastosowanie dapagliflozyny w okresie obserwacji 24 tygodni wiązało się z istotnie statystycznie większą redukcją ACR w porównaniu z ramieniem placebo (MD=-21,0% (95% CI: -34,1; 5,2)), z kolei w badaniach DERIVE i DIAMOND nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie zmiany ACR. W badaniu DERIVE w czasie okresu obserwacji 24 tygodni zastosowanie DAPA wiązało się z istotną statystycznie większą redukcją HbA1c oraz SBP o odpowiednio: MD=-0,34% (95%CI: -0,53; -0,15)), MD=-3,1 mmHg (95%CI: 6,3; 0,0), natomiast w badaniach DELIGHT i DIAMOND nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie ww. punktów końcowych pomiędzy ramionami badania.

Wyniki w zakresie pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniach DELIGHT, DERIVE oraz DIAMOND zawiera AKL wnioskodawcy na str. 191-198 oraz 202-206.

Tabela 24. Analiza skuteczności w zakresie wybranych punktów końcowych na podstawie badania DELIGHT, DERIVE oraz DIAMOND

Punkt końcowy	DELIGHT (okres obs. 24 tyg.)	DERIVE (okres obs. 24 tyg.)	DIAMOND (okres obs. 6 tyg.)
	MD (95%CI), wartość p		
Zmiana eGFR, ml/min/1,73 m ²	-2,35 (-4,16; -0,53), p=0,011	-2,49 (-4,96; -0,02), p<0,05	-6,6 (-9,0; -4,2), p<0,0001
Zmiana ACR, %	-21,0 (-34,1; -5,2), p=0,011	8,0 (-14,4; 36,3), p=0,513	-17,0 (-33,2; 3,4), p=0,095
Zmiana HbA1c, %	-0,16 (-0,38; 0,05), p=0,142	-0,34 (-0,53; -0,15), p<0,001	0,02 (-0,08; 0,12), p=0,71
Zmiana FPG, mmol/l	-0,11 (-0,76; 0,54), 0,746	-0,9 (-1,5; -0,4), p<0,001	b/d
Zmiana SBP, mmHg	-2,8 (-6,4; 0,8), p=0,122	-3,1 (-6,3; 0,0), p<0,05	-3,6 (-7,6; 0,4), p=0,078

Skróty: ACR – wskaźnik albumina/kreatynina (ang. albumin/creatinine ratio), CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DAPA – dapagliflozyna, eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate), MD – różnica średnich (ang. mean difference) FPG – stężenie glukozy na czczo, HbA1c – hemoglobina glikowana, SBP – skurczowe ciśnienie krwi (ang. systolic blood pressure)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej analizy ograniczono się do przedstawienia zdarzeń występujących u co najmniej 3% pacjentów w którejkolwiek z grup.

Populacja pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m²

Wyniki dla zdarzeń występujących u co najmniej 1% pacjentów przedstawiono w AKL wnioskodawcy na str. 140-144.

Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa – populacja pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m²

Punkt końcowy	DAPA	PLC	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
	n (%)				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania					
Złamania					
Nerkowe zdarzenia niepożądane					
Nadmierna utrata płynów					

Skróty: CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*), DAPA – dapagliflozyna, n/d – nie dotyczy, NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*), PLC – placebo, OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*), RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*)

Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę liczby zdarzeń w odniesieniu do 100 pacjentolat dla zdarzeń niepożądanych z ostrym uszkodzeniem nerek w populacji ogólnej oraz zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania w subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m². Szczegółowe wyniki znajdują się odpowiednio na str. 138 oraz 143-144.

Populacja ogólna

W okresie obserwacji wynoszącym 2,4 roku (mediana) w ramieniu DAPA 13% pacjentów przerwało leczenie, głównie z powodu decyzji pacjenta (7%) oraz z powodu zdarzeń niepożądanych (5%). Z kolei w ramieniu placebo leczenie przerwało 14% pacjentów, a głównymi powodami była decyzja pacjenta (7%) oraz zdarzenia niepożądane (6%). Różnice pomiędzy ramionami badania nie były istotne statystycznie.

Ponadto wykazano, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia:

- poważnych zdarzeń niepożądanych o 19% (OR=0,81; 95% CI: 0,72; 0,93; p=0,02),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu o 35% (OR=0,65; 95% CI: 0,50; 0,84; p=0,0008),
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania o 43% (OR=0,58; 95% CI: 0,40; 0,82, p=0,002),
- zaburzeń serca o 45% (OR=0,65 95% CI: 0,52; 0,81; p=0,0001),
- zaburzeń żołądkowo jelitowych o 91% (OR=0,09; 95% CI: 0,04; 0,21; p<0,00001),
- zapalenia płuc o 38% (OR=0,62, 95% CI: 0,42; 0,91, p=0,01).

Natomiast zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC było związane z istotnie statycznie wyższą szansą wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych mających związek z leczeniem o 1,27 razy (OR=1,27; 95%CI: 1,06; 1,54; p=0,01),

- zmniejszoną objętością osocza o 1,44 razy (OR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,90; p=0,01).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Wyniki dla zdarzeń występujących u co najmniej 1% pacjentów zawiera AKL wnioskodawcy na str. 119-138.

Tabela 26. Analiza bezpieczeństwa – populacja ogólna

Punkt końcowy	DAPA (N*=2 149)	PLC (N*=2 149)	OR (95% CI) wartość p	RD (95% CI) wartość p	NNH (95% CI)
	n (%)				
Przerwanie leczenia	274 (13)	309 (14)	0,87 (0,73; 1,04), p>0,05	-0,02 (-0,04; 0,04), p>0,05	n/d
AE powodujące przerwanie leczenia	118 (5,5)	123 (5,7)	0,96 (0,74; 1,24), p>0,05	-0,002 (-0,02; 0,01), p>0,05	n/d
Poważne AE	633 (29,5)	729 (33,9)	0,81 (0,72; 0,93), p=0,02	-0,04 (-0,07; -0,02), p=0,002	23 (14; 60)
AE prowadzące do zgonu	106 (4,9)	159 (7,4)	0,65 (0,50; 0,84), p=0,0008	-0,02 (-0,04; -0,01), p=0,0008	41 (26,98)
AE prowadzące do zmiany dawki	272 (12,7)	268 (12,5)	1,02 (0,85; 1,22), p>0,05	0,002 (-0,02; 0,02), p>0,05	n/d
AE mające możliwy związek z leczeniem	275 (12,8)	222 (10,3)	1,27 (1,06; 1,54), p=0,01	0,02 (0,01; 0,04), p=0,01	40 (22; 179)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania					
Złamania	85 (4,0)	69 (3,2)	1,24 (0,90; 1,72), p>0,05	0,01 (-0,004; 0,02), p>0,05	n/d
Nerkowe zdarzenia niepożądane	155 (7,2)	188 (8,7)	0,81 (0,65; 1,01), p>0,05	-0,02 (-0,03; 0,001), p>0,05	n/d
Zmniejszenie objętości osocza	127 (5,9)	90 (4,2)	1,44 (1,09; 1,90), p=0,01	0,02 (0,004; 0,030), p=0,01	58 (33; 241)
Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA					
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	193 (9,0)	207 (9,6)	0,93 (0,75; 1,14), p>0,05	-0,01 (-0,02; 0,01), p>0,05	n/d
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)	59 (2,7)	71 (3,3)	0,83 (0,58; 1,17), p>0,05	-0,01 (-0,02; 0,001), p>0,05	n/d
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	49 (2,3)	84 (3,9)	0,57 (0,40; 0,82), p=0,002	-0,02 (-0,03; -0,01), p=0,002	62 (38; 169)
Zaburzenia układu nerwowego	87 (4,0)	91 (4,2)	0,95 (0,71; 1,29), p>0,05	-0,002 (-0,01; 0,01), p>0,05	n/d
Zaburzenia serca	145 (6,7)	216 (10,1)	0,65 (0,52; 0,81), p=0,0001	-0,03 (-0,05; -0,02), p<0,0001	31 (21; 61)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	66 (3,1)	63 (2,9)	0,09 (0,04; 0,21), p<0,00001	-0,03 (-0,03; -0,02), p<0,00001	38 (30; 53)
Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane					
Zapalenie płuc	44 (2,0)	70 (3,3)	0,62 (0,42; 0,91), p=0,01	-0,01 (-0,02; -0,003), p=0,01	83 (47; 401)
Poważne AE związane z ostrym uszkodzeniem nerek	54 (2,5)	69 (3,2)	0,78 (0,54; 1,12), p>0,05	-0,01 (-0,02; 0,003), p>0,05	n/d

* 3 chorych w każdej z grup nie otrzymało leczenia

Skróty: CI – przedział ufności (ang. confidence interval), DAPA – dapagliflozyna, n/d – nie dotyczy, NNH – liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm), PLC – placebo, OR – iloraz szans (ang. odds ratio), RD – różnica ryzyka (ang. risk difference)

Wyniki analizy bezpieczeństwa pochodzące z badań włączonych do analizy dodatkowej

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące bezpieczeństwa z badań DELIGHT, DERIVE oraz DIAMOND w zakresie punktów końcowych, które wystąpiły u co najmniej 3% pacjentów, w którymkolwiek z ramion danego badania.

W badaniu DELIGHT oraz DERIVE zdarzenia niepożądane ogółem występowały rzadziej w grupie DAPA w porównaniu z PLC (odpowiednio 54% vs 55% oraz 41,9% vs 47,8%), natomiast w badaniu DIAMOND, zdarzenia niepożądane występowały częściej w ramieniu DAPA niż w ramieniu PLC (32% vs 25%).

Poważne zdarzenia niepożądane występowały rzadziej w ramieniu DAPA vs PLC w badaniach DELIGHT i DERIVE (odpowiednio dla badań: 8% vs 11%, 5,6% vs 8,7%), natomiast w badaniu DIAMOND zdarzenia te występowały z jednakową częstością w obu ramionach badania (2% vs 2%). Spośród 3 badań zgon odnotowano jedynie w badaniu DELIGHT w ramieniu DAPA (1% vs 0%). Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym raportowanym w badaniach były małe epizody hipoglikemii odnotowywane w badaniu DELIGHT (DAPA vs PLC: 24% vs 20%) Szczegółowe wyniki zawarto w poniższej tabeli.

Wyniki odnoszące się do pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniach zawiera AKL wnioskodawcy na str. 194 (DELIGHT), 198 (DERIVE) oraz 205-206 (DIAMOND).

Tabela 27. Analiza bezpieczeństwa na podstawie badań DELIGHT, DERIVE oraz DIAMOND - wybrane punkty końcowe występujące u co najmniej 3% pacjentów w którymkolwiek z ramion danego badania

Punkt końcowy	DELIGHT		DERIVE		DIAMOND	
	DAPA, N=145, n (%)	PLC, N=148, n (%)	DAPA, N=160, n (%)	PLC, N=161 n (%)	DAPA, N=53, n (%)	PLC, N=52,* n (%)
Zdarzenia niepożądane	79 (54)	81 (55)	67 (41,9)	77 (47,8)	17 (32)	13 (25)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	4 (3)	8 (5)	3 (1,9)	3 (1,9)	1 (2)	0 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane	12 (8)	16 (11)	9 (5,6)	14 (8,7)	1 (2)	1 (2)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	b/d		17 (10,6)	10 (6,2)	b/d	
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1 (1)	6 (4)	2 (1,3)	2 (1,2)	0 (0)	1 (2)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania						
Nerkowe zdarzenia niepożądane	4 (3)	6 (4)	b/d		1 (2)	0 (0)
Zakażenie dróg moczowych	5 (3)	4 (3)	4 (2,5)	6 (3,7)	1 (2)	0 (0)
Zakażenie narządów płciowych	4 (3)	0 (0)	3 (1,9)	2 (1,2)	1 (2)	0 (0)
Zmniejszenie objętości	4 (3)	4 (3)	b/d			
Mały epizod hipoglikemii**	35 (24)	29 (20)	b/d			
Inny epizod hipoglikemii***	19 (13)	16 (11)	b/d			

* 1 pacjent przerwał badanie podczas pierwszego okresu leczenia dapagliflozyną; pacjent ten nie rozpoczął okresu leczenia placebo i dlatego nie został uwzględniony w ocenie bezpieczeństwa dla grupy placebo.

** objawowe epizody ze stężeniem glukozy we włośniczkach lub w osoczu <3,5 mmol/l (63 mg/dl), niezależnie od potrzeby pomocy z zewnątrz; lub bezobjawowy poziom glukozy we włośniczkach lub w osoczu poniżej 3,5 mmol/l nie kwalifikujący się jako poważny epizod;

*** epizody zgłoszone przez badacza, ale niespełniające kryteriów dużej lub małej hipoglikemii.

Skróty: b/d – brak danych, DAPA – dapagliflozyna, PLC – placebo

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie zidentyfikowali dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do analizy.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

W badaniu wpływu leczenia dapagliflozyną na nerki u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) 2 149 pacjentów było leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg, a 2 149 pacjentów otrzymywało placebo z medianą ekspozycji wynoszącą 27 miesięcy. Populacja pacjentów obejmowała osoby z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy, z eGFR ≥ 25 do ≤ 75 ml/min/1,73 m² oraz z albuminurią (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu, UACR] ≥ 200 i $\leq 5 000$ mg/g). Leczenie było kontynuowane, jeśli wartość eGFR zmniejszyła się do poziomu poniżej 25 ml/min/1,73 m².

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu dapagliflozyny były:

- występująca bardzo często ($\geq 1/10$): hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania SU lub insuliny),
- występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i prząca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz, zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. W jednym badaniu u pacjentów z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (GFR < 60 ml/min) u większej liczby pacjentów leczonych dapagliflozyną stwierdzono wystąpienie działań niepożądanych jak zwiększenie stężenia kreatyniny, fosforu, parathormonu (PTH) i hipotensję w porównaniu z placebo.
- W związku z mechanizmem działania dapagliflozyna zwiększa diurezę, co może skutkować nieznacznym zmniejszeniem ciśnienia tętniczego obserwowanym w badaniach klinicznych. Wyraźniej obserwuje się to u pacjentów z bardzo dużym stężeniem glukozy w osoczu. Należy zachować ostrożność u pacjentów u których obniżenie ciśnienia indukowane dapagliflozyną mogłoby stanowić ryzyko, takich jak pacjentów leczonych na nadciśnienie, pacjentów z hipotensją w wywiadzie oraz pacjentów w podeszłym wieku.
- U pacjentów leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w tym dapagliflozyną, zgłaszano rzadkie przypadki cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA), w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Należy natychmiast przerwać leczenie dapagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem DKA. W badaniach dotyczących cukrzycy typu 1 z użyciem dapagliflozyny, DKA zgłaszano z częstością występowania „Często”. Dapagliflozyny nie należy stosować w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1.
- W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.
- Wydalanie glukozy z moczem może być związane ze zwiększonym ryzykiem zakażeń układu moczowego, dlatego też należy rozważyć przerwanie stosowania dapagliflozyny w trakcie leczenia odmiedniczkowego zapalenia nerek lub ogólnego zakażenia wywodzącego się z dróg moczowych.
- U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe ryzyko wystąpienia niedoboru płynów i może ono być większe u osób leczonych diuretykami.
- Doświadczenia z dapagliflozyną u pacjentów z grupy IV według NYHA są ograniczone.

- Brak doświadczenia ze stosowaniem dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów bez cukrzycy, u których nie występuje albuminuria. Pacjenci z albuminurią mogą odnieść większe korzyści z leczenia dapagliflozyną.
- W długoterminowych badaniach klinicznych z cukrzycą typu 2 z zastosowaniem inhibitorów SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Istotna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.
- Wynik testu na obecność glukozy w moczu jest dodatni dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę, ze względu na mechanizm działania tego leku.

EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Forxiga. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 9 AKL wnioskodawcy.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², 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.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono jedno badanie randomizowane DAPA-CKD. Należy jednak zaznaczyć, iż włączone badanie obejmuje szerszą populację pacjentów niż populacja wnioskowana, tj. pacjentów z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g. Niemniej wnioskodawca przedłożył wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², a różnice w ACR pomiędzy populacją z badania a populacją wnioskowaną, wnioskodawca uznał za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR >5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną. Jednak, zdaniem analityków Agencji, powyższa rozbieżność stanowi ograniczenie analizy.

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,4 roku (mediana) w populacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² wiązało się z istotną statystycznie redukcją zgonu niezależnie od przyczyny o [redacted] oraz złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca o [redacted]. Ponadto zastosowanie DAPA w analizowanej podgrupie pacjentów wiązało się z IS redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych): [redacted] zmniejszeniem ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR w porównaniu z grupą placebo o [redacted], a także zmniejszeniem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych) [redacted]. Co więcej zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w analizowanej subpopulacji wiązało się z IS zmniejszonym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o [redacted], eGFR <15 ml/min/1,73 m² [redacted] oraz długoterminowej dializoterapii o [redacted].

Ponadto w ramach dodatkowej analizy wnioskodawca włączył 7 badań RCT, przy czym w ramach niniejszego raportu w celach poglądowych opisano 3, których kryteria włączenia były najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej (DELIGHT, DERIVE, DIAMOND) tj. pacjenci z PChN stosujący przed badaniem ACEI/ACR. Analiza skuteczności wykazała, że zastosowanie DAPA vs PLC wiąże się z IS większą redukcją eGFR (DELIGHT: MD=-2,35 ml/min/1,73 m² (95%CI: -4,16; -0,53), DERIVE: MD= -2,49 ml/min/1,73 m² (95%CI:-4,96; -0,02) oraz DIAMOND: MD=-6,6 ml/min/1,73 m² (95%CI:-9,0; -4,2). Wnioskodawca w analizie wskazuje, że spadek

GFR był odwracalny. W zakresie analizy bezpieczeństwa na podstawie 3 dodatkowych badań nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż nie odnaleziono badań, obejmujących populację pacjentów odpowiadającą charakterystyce wnioskowanej populacji. Populacja z badania DAPA-CKD jest szersza od wnioskowanej. Wnioskodawca przedłożył wyniki analizy w podgrupie pacjentów z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², niemniej wyniki te są wynikami nieopublikowanymi, tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review i są trudne do weryfikacji.

Przeglądy systematyczne

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań wtórnych wnioskodawca do AKL włączył 7 badań: Li 2021, Lo 2018, Menne 2019, Qiu 2021a, Qiu 2021b, Salah 2021 oraz Toyama 2019. Należy zaznaczyć, że odnalezione opracowania wtórne nie spełniają kryteriów włączenia do analizy, gdyż nie dotyczą oceny skuteczności dapagliflozyny, a wszystkich leków z grupy SGLT-2. Jednocześnie nie uwzględniają populacji w pełni odzwierciedlającej analizowanej w ramach niniejszego dokumentu, tj. z eGFR <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g. Jednakże w celach poglądowych zdecydowano o przedstawieniu w niniejszej analizie 2 badań wtórnych, w których dostępne były odrębne dane o skuteczności DAPA (a nie łącznie dla SGLT-2) u pacjentów z PChN.

Celem przeglądu systematycznego Toyama 2019 była ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe, nerkowe i bezpieczeństwo u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Odnaleziono 18 badań, których wyniki były dostępne dla populacji z PChN, a 10 badań dotyczyło skuteczności DAPA.

Zgodnie z wynikami badania zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC u pacjentów z eGFR <60ml/min/1,73m² i cukrzycą typu 2 wiązało się z IS większą redukcją HbA1c (metaanaliza 4 badań: RR=-0,29 (95%CI: -0,36; 0,14)), natomiast nie wykazano IS różnic w zakresie albuminurii pomiędzy ramionami badania. Ponadto wykazano, że w zakresie analizy bezpieczeństwa nie ma IS różnic pomiędzy ramionami badania (analizowano poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe, zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niewydolności serca oraz zgon niezależnie od przyczyny). Dodatkowo w badaniu wykazano, że zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC wiąże się z IS różnicą w zakresie występowania hiperkalemii (metaanaliza 2 badań: RR=0,65 (95%CI: 0,43; 0,96), natomiast nie wykazano IS różnic w zakresie takich zdarzeń jak: złożony punkt końcowy (podwojenie stężenia kreatyniny, schyłkowa niewydolność nerek oraz śmierć z przyczyn nerkowych), występowanie nerkowych zdarzeń niepożądanych oraz ostre uszkodzenie nerek.

Celem przeglądu Qiu 2021 z metaanalizą sieciową było porównanie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie stosowania antagonistów receptora GLP-1 oraz SGLT-2. Do badania włączono 11 RCT z czego 1 dotyczyło DAPA. Zgodnie z wynikami badania nie wykazano IS różnic w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych pomiędzy ramieniem DAPA a PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN. Wyniki omówionych powyżej badań w zakresie zdarzeń niepożądanych są zbieżne z wynikami badania DAPA-CKD, natomiast z uwagi na fakt, iż badania wtórne nie były nastawione na ocenę skuteczności DAPA w leczeniu PChN, nie ma możliwości odniesienia wyników analizy skuteczności z badań wtórnych do wyników uzyskanych w ramach badania pierwotnego.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², 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.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA) i dodatkowo analizę kosztów-efektywności.

Porównywane interwencje

Wnioskowany produkt dapagliflozyna (Forxiga) został porównany z placebo, rozumianym jako leczenie standardowe obejmujące stosowanie leków z grupy: ACEI, ARB i statyn, które zdaniem wnioskodawcy stanowią obecną praktykę kliniczną.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta).

Horyzont czasowy

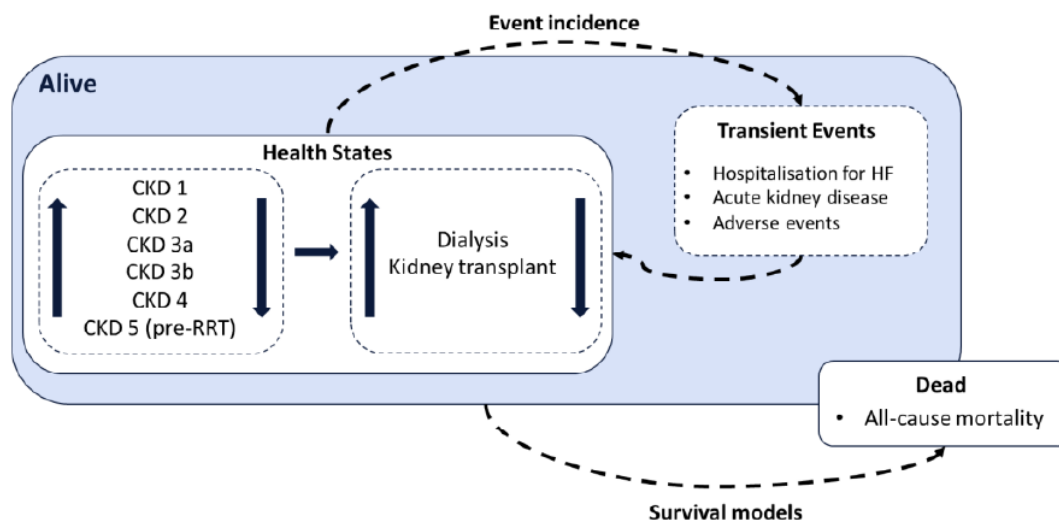
W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (maksymalnie 50-letni – wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu 101 lat).

Dyskontowanie

Przyjęta stopa dyskontowa dla kosztów wyniosła 5%, a dla wyników zdrowotnych 3,5%.

Model

W AE wykorzystano model centralny wykonany w programie Microsoft Excel 2016, który jest zaadaptowaną do warunków polskich wersją modelu przygotowanego przez ██████████ – DAPA-CKD Cost-Effectiveness Model. Polskie dane wykorzystane w modelu obejmują koszty dapagliflozyny, leczenia standardowego, stanów zdrowia (PChN 1-5, dializoterapia, przeszczep nerki), zdarzeń (hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ostre uszkodzenie nerek) oraz zdarzeń niepożądanych (nadmierna utrata płynów, ciężka hipoglikemia, złamania, kwasica ketonowa, amputacja).



Rysunek 2 Struktura modelu uwzględnionego w analizie ekonomicznej (źródło: AE wnioskodawcy)

*Skróty: CKD stage – stopień zaawansowania PChN; HF – niewydolność serca; RRT – leczenie nerkozastępcze

Model uwzględnia stany:

- progresję przewlekłej choroby – przedstawioną jako przejścia pomiędzy stopniami PChN (1-5) oraz terapią nerkozastępczą (dializoterapia, przeszczep nerki),
- stany przemijające – występowanie hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek oraz zdarzeń niepożądanych (nadmierna utrata płynów, ciężka hipoglikemia, złamania, kwasica ketonowa, amputacja) – pacjenci pozostają w tym stanie 1 cykl,
- zgon (niezależnie od przyczyny).

Przejścia pacjentów ze stanów zdrowia określono jako zmieniające się w czasie prawdopodobieństwa przejść na podstawie skorygowanych krzywych przeżycia dla zgonu i równań estymacyjnych dla częstości zdarzeń hospitalizacja z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek.

Dla każdego ramienia opracowano macierze przejść między stanami.

Pacjenci pozostają w danym stanie zdrowia przez jeden cykl. Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc.

Dodatkowo wnioskodawca zakłada, iż istnieje określone prawdopodobieństwo przerwania leczenia dapagliflozyną u pacjenta z powodu nietolerancji lub innych powodów, wówczas częstość zdarzeń jest taka sama jak u pacjentów przyjmujących placebo, a ponoszone koszty wynikają wyłącznie ze stosowania terapii standardowej.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono charakterystykę początkową pacjentów z subpopulacji z badania DAPA-CKD, obejmującej chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² (dane nieopublikowane, dostarczone przez wnioskodawcę). Uwzględniono dane obejmujące m.in. wiek początkowy, rasa, BMI i udział kobiet w populacji chorych. Model uwzględnia również charakterystykę kliniczną oraz historię medyczną pacjentów.

W poniższej tabeli zestawiono wartości głównych parametrów początkowych przyjętych w modelu.

Tabela 28 Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu na podstawie badania DAPA-CKD

Parametr	Wartość parametru, średnia (SE)
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Wiek początkowy [lata]	

Parametr	Wartość parametru, średnia (SE)
BMI [kg/m ²]	
Udział kobiet w populacji chorych [%]	
Rasa: biała	
Rasa: czarna	
Rasa: inna	
Palacze	
Charakterystyka kliniczna	
PChN 1 [%]	
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 [%]	
Historia medyczna	
Niewydolność serca [%]	
Zawał serca [%]	
Udar [%]	

Skróty: ACEI – stosowanie leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, ARB – stosowanie leków z grupy antagonistów receptora angiotensynowego, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index), KZN – kłębuszkowe zapalenie nerek, MRA – stosowanie leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego, PChN - przewlekła choroba nerek, RRT – terapia nerkozastępcza (ang. renal replacement therapy)

Skuteczność kliniczna

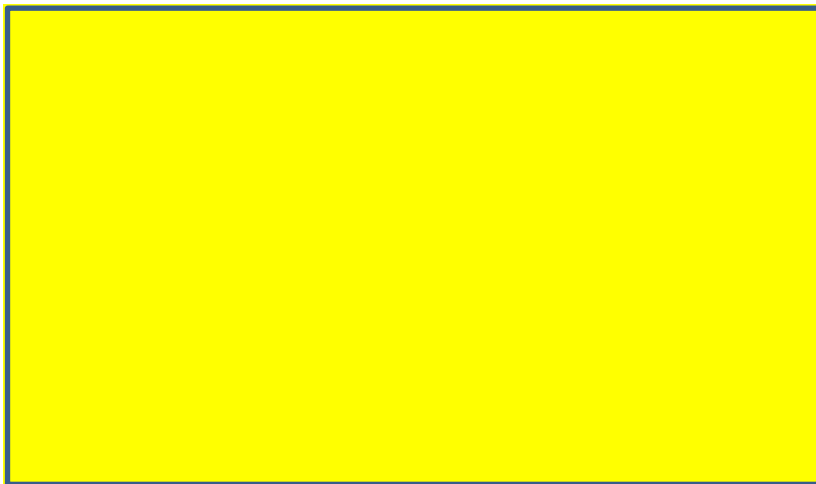
Skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w modelu przyjęto na podstawie badania klinicznego DAPA-CKD.

Śmiertelność

Śmiertelność przyjęto na podstawie parametrycznych funkcji przeżycia dopasowanych do indywidualnych danych chorych z badania DAPA-CKD. Skorygowane równania przeżycia zostały oszacowane dla całej populacji z badania (dla stanów PChN 3a i 3b dane analizowano łącznie (zwiększenie mocy statystycznej)). Najlepsze dopasowanie krzywej do danych z badania według kryterium informacyjnego Akaikego (AIC) uzyskano dla rozkładu Log-logistycznego.

Następnie w oparciu o polskie tablice trwania życia (GUS 2020), oszacowano przeżycie całkowite w populacji ogólnej Polski [redacted]

Wnioskodawca wskazał, iż rozkłady wykładniczy, Weibulla, log-normalny, log-logistyczny i uogólniony gamma przeszacowują przeżycie całkowite chorych z PChN, gdyż jest ono wyższe niż w populacji ogólnej. Jedynie w przypadku rozkładów Gompertza i gamma nie zaobserwowano tego trendu. W analizie podstawowej zastosowano rozkład Gompertza (Rysunek 3) z uwagi na fakt, że, zdaniem wnioskodawcy, najlepiej odzwierciedla rzeczywiste długoterminowe przeżycie chorych z PChN. Wybór dopasowania krzywej przeżycia przedstawiono poniżej (Rysunek 4). Wybór ten oparto na porównaniu z danymi uzyskanymi od ekspertów. Natomiast rozkład gamma wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości.



Rysunek 3 Długoterminowe przeżycie chorych z badania DAPA-CKD – rozkład Gompertza (źródło: AE wnioskodawcy)



Rysunek 4 Wybór krzywej przeżycia (źródło: AE wnioskodawcy)

Szczegółowe parametry skorygowanej funkcji przeżycia dla rozkładu Gompertza zaprezentowano w analizie wnioskodawcy w tabeli 7 na str. 31 AE wnioskodawcy (rozdział 7.1.5.1 AE wnioskodawcy).

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca i ostre uszkodzenie nerek

Do predykcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek wykorzystano ogólne skorygowane równania estymujące, pozwalające na uchwycenie zdarzeń pierwszorazowych i powtarzających się.

Szczegółowe parametry korygujące zaprezentowano w tabeli 9, na str. 32 AE wnioskodawcy.

Przejścia między stanami w przewlekłej chorobie nerek

Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami PChN dla ramienia DAPA oraz leczenia standardowego określono na podstawie danych z badania DAPA-CKD. Przedstawiono oddzielne macierze w miesiącach od zera do czwartego i po czwartym miesiącu, aby możliwe było zaobserwowanie zmiany w średnim eGFR analogicznie z tym obserwowanym w badaniu DAPA-CKD, w którym wykazano, że dapagliflozyna początkowo wywołuje spadek eGFR, po którym następuje jego wzrost w ciągu pierwszych czterech miesięcy badania. Po tym czasie

oba ramiona leczenia są przybliżone linią prostą (ulegają przecięciu w okolicach 12 miesięcy) i wskazują długofalowy trend (szczegóły zaprezentowano w AKL).

Prawdopodobieństwa przejść między stanami wyliczono na podstawie danych z miesięcznej liczby przejść przy założeniu ostatniej obserwacji, zakładając że pacjenci pozostają w danej kategorii PChN do czasu, gdy zostanie potwierdzone, że przeszli do innej kategorii.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami, dotyczące dializoterapii i przeszczepu nerki, uzupełniono w oparciu o wyniki publikacji Surgrue 2019, z uwagi na fakt, iż w badaniu DAPA-CKD nie było możliwości wiarygodnego modelowania ze względu na zbyt małą liczbę takich przejść zaobserwowanych w badaniu.

Szczegółowe macierze przejść w modelu zaprezentowano w rozdz. 7.1.6 AE wnioskodawcy.

Przerwanie leczenia

Dane dotyczące przerwania leczenia oparto o dane z badania klinicznego DAPA-CKD. Wnioskodawca zakłada, iż w każdym cyklu modelu stały odsetek chorych przerwie leczenie dapagliflozyną. Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia wnioskodawca oszacował na [redacted]. Pacjenci przerywający leczenie przejmują te same ryzyka, koszty i zmniejszenie użyteczności jak osoby w grupie placebo.

Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analizę bezpieczeństwa oparto o wyniki badania DAPA-CKD. Na jego podstawie, biorąc pod uwagę liczbę zaobserwowanych zdarzeń oraz czas narażenia na zdarzenie, wnioskodawca przedstawił roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny i placebo. Wyniki odnoszące się do istotnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29 Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie badania DAPA-CKD

Istotne zdarzenia niepożądane przyjęte w modelu	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]

Skróty: DAPA – dapagliflozyna; SE – błąd standardowy (ang. standard error)

Uwzględnione koszty

W modelu CUA uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne, istotne z punktu widzenia płatnika:

- koszty zakupu produktu leczniczego Forxiga,
- koszty leczenia standardowego,
- koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stadium,
- koszty stanów zdrowia związanych z dializoterapią i przeszczepem nerki,
- koszt zdarzeń (hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek),
- koszty zdarzeń niepożądanych (nadmierna utrata płynów, ciężka hipoglikemia, złamania, kwasica ketonowa, amputacja).

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

Z uwagi na średni wiek chorych uwzględniony w modelu [redacted] oraz ograniczenia w dostępie do specyficznych danych nie oszacowano kosztów pośrednich (związanych z utratą produktywności), które stanowią element uzupełniający i nie wpływają na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

Koszt wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Forxiga podlega w Polsce refundacji od 1.11.2019 r. 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”, 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”.

Przyjęte ceny i koszty zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 30. Koszty produktu leczniczy Forxiga (dapagliflozyna)

Forxiga 10mg 30 tabl.	CZN [PLN]	Cena Detaliczna [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]	Roczny koszt NFZ [PLN]	Roczny koszt NFZ i pacjenta [PLN]

Skróty: CZN – cena zbytu netto, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, WLF – wysokość limitu finansowania

Koszt leczenia standardowego

W analizie ekonomicznej uwzględniono leczenie standardowe obejmujące produkty zawierające ACEI, ARB oraz statyny, 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%. Udział w rynku poszczególnych opakowań oszacowano na podstawie liczby sprzedanych DDD (Definiowana Dawka Dobowa, ang. *Daily Defined Dose*) w okresie styczeń – wrzesień 2021.

Wnioskodawca założył, iż utrzymując dotychczasowe dawkowanie leków z terapii standardowej, koszty terapii standardowej nie ulegną zmianie, a jedyny dodatkowy koszt będzie dotyczył kosztu dapagliflozyny.

Średni koszt rocznego leczenia standardowego z perspektywy płatnika publicznego oszacowano na podstawie danych DGL (Departament Gospodarki Lekami) za okres styczeń – wrzesień 2021 r. na kwotę 152,59 PLN (uwzględniając dodatkowe koszty NFZ wynikające z programu 75+ - bezpłatne leki dla seniorów). Koszt z perspektywy wspólnej oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ z dn. 21.10.2021 r. średnio na 235,35 PLN rocznie.

Pozostałe koszty

Pozostałe kategorie kosztów wskazane przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Koszt z perspektywy wspólnej jest tożsamy z kosztem płatnika publicznego ponieważ nie dochodzi do współfinansowania leczenia ze strony pacjenta z wyjątkiem kosztów leczenia ciężkiej hipoglikemii, gdzie roczny koszt leczenia z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) różni się od kosztu w perspektywie NFZ z uwagi na fakt, iż pacjent partycypuje w kosztach zakupu glukagonu.

Tabela 31 Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek, kosztów zdarzeń oraz leczenia zdarzeń niepożądanych – analiza podstawowa

Parametry	Wysokość kosztu, (SE) [PLN]			Źródło
Koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek, PLN/rok				

Parametry	Wysokość kosztu, (SE) [PLN]		Źródło	
Dializoterapia	Wykonanie dostępu naczyniowego	Q 51 Dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym z wykorzystaniem protez naczyniowych	Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ	
	Wymiana dostępu naczyniowego	Q 52 Dostęp w leczeniu nerkozastępczym	Zarządzenia Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ; odsetek pacjentów wymagających wymiany przyjęto zgodnie z raportem Gellert 2019 na 12,42%	
	Dializa*	Hemodializoterapia (3x/tydz., 156 hemodializ rocznie)	95%	Zarządzenie Nr 167/2019/DSOZ Prezesa NFZ, udział dializ na podstawie danych opublikowanych na stronie Zdrowe Dane NFZ za rok 2019
		Dializa otrzewnowa (codziennie)	4,5%	
	Leczenie wtórnej nadciśnienia przytarczyc	B 39 Leczenie wtórnej nadciśnienia przytarczyc u pacjentów hemodializowanych B 69 Leczenie parykalcytolem wtórnej nadciśnienia przytarczyc u pacjentów hemodializowanych	69 068,38 (6 906,84)	Dane NFZ za 2020 r. (Statystyka NFZ - Leki - Programy lekowe) oraz raport Gellert 2019 – 15% pacjentów
	Powikłania	na podstawie kosztu grupy JGP L 81 Leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego > 17 r.ż. i liczby chorych dializowanych w 2019 r.		Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ Levimir 2014, raport Zdrowe Dane, Statystyki NFZ
Poradnia nefrologiczna	Koszt 1 porady nefrologicznej rocznie		Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ, zał. 5a Prezesa NFZ, wizyta specjalistyczna W13 (prof. Nowicki) raz w roku (Gellert 2019)	
Przeszczep nerki	Kwalifikacja i monitorowanie biorcy	Procedury jednorazowe, chorzy kwalifikowani są w 90% w trybie ambulatoryjnym (AE Levimir 2014)	Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ oraz 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	
	Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego	4% przeszczepów zgodnie z danymi Poltransplant za 2020 rok		
	Przeszczep	Koszt grupy JGP L 94 Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	65 331,42 (6533,14)	Leczenie szpitalne - zał. nr 1a - Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ
	Monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki	Założono 1 wizytę w miesiącu, przy czym pierwszy miesiąc finansowany jest przez grupę L 94 – 11 wizyt w pierwszym roku		Zarządzenie Nr 129/2021/DSOZ Prezesa NFZ
	Leki	Koszt z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem (GUS)		AE Levimir 2014, dane GUS – Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem
Powikłania				
Koszty zdarzeń, PLN/zdarzenie				
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Średnia ważona liczbą wystąpień z kosztów grup JGP: E 31 Wszczepienie/ wymiana rozrusznika jednojamowego, E 33 Wszczepienie/ wymiana układu z funkcją resynchronizującą serca (CRT), E 34 Wszczepienie/ wymiana kardiowertera-defibrylatora jedno-/ dwujamowego, E 47 Ablacja (złożona) zaburzeń rytmu z wykorzystaniem systemu elektroanatomicznego 3D, E 50 Ostra lub zdekompensowana niewydolność krążenia - leczenie w OINK, E 53 Niewydolność krążenia		4 821,84 (482,18)	Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Statystyki NFZ

Parametry	Wysokość kosztu, (SE) [PLN]		Źródło
Ostre uszkodzenie nerek, AKI	L 82 Ostra niewydolność nerek		Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie			
Nadmierna utrata płynów	K 26 Zaburzenia wodno-elektrolitowe		Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ
Ciężka hipoglikemia	K 35 Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne	2,4%	Zarządzenie Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ, badanie DCCT, Czupryniak 2014 (sposób szacowania kosztów)
	Koszt glukagonu**	97,5%	
Złamania	Średnia ważona z kosztów: H 62E Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej > 65 r.ż., H 62F Złamania lub zwichnięcia w obrębie miednicy lub kończyny dolnej < 66 r.ż., H 63 Złamania lub zwichnięcia w obrębie kończyny górnej, H 64 Mniejsze złamania lub zwichnięcia, H 67 Czynnościowe leczenie złamań kości długich, stawowych, miednicy, kręgosłupa		Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ
Cukrzycowa kwasica ketonowa	K 37 Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi		Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 177/2021/DSOZ
Amputacja	Suma świadczeń: H 72 Amputacje rozległe i duże, Koszt protezowania, Koszt leczenia powłok i monitorowania, Koszt rehabilitacji		Zarządzenie Nr 177/2021/DSOZ, 129/2021/DSOZ, zał. 5a, 138/2021/DSOZ i 65/2021/DSOZ Prezesa NFZ, Obwieszczenie MZ z dnia 2 marca 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia MZ w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, AE Levemir 2014 po uwzględnieniu inflacji

Skróty: AE – analiza ekonomiczna, DCCT – ang. Diabetes Control and Complications Trial, MZ – Ministerstwo Zdrowia, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, RRT – leczenie nerkozastępcze

*pominięto koszty hemodiafiltracji oraz hemodializoterapii z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru (na podstawie danych portalu Zdrowe Dane NFZ za 2019 rok – zn komy udział w rynku)

**Koszt pacjenta wynikający z zakupu glukagonu wynosi 3,20 PLN za opakowanie

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej modelowanym stanom zdrowia przypisano wartości użyteczności oparte o dane pojedynczych pacjentów z badania klinicznego DAPA-CKD. Na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L dopasowano mieszany model regresji liniowej, w którym uwzględniono powtarzające się pomiary, korelacje między pacjentami, korektę względem stopnia PChN, hospitalizacje z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek i zdarzenia niepożądane. Następnie w celu uzyskania wartości użyteczności stanów zdrowia wyniki uzyskane w skali EQ-5D przekształcono z użyciem polskiego zestawu użyteczności (Golicki 2019).

Zestawienie użyteczności uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32 Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej na podstawie DAPA-CKD/Gorlicki 2019

Parametr	Wartość użyteczności średnia (SE - ±10%)
Stan zdrowia	
PChN 1	
PChN 2	
PChN 3a	
PChN 3b	
PChN 4	
PChN 5	
Dializoterapia (średnia ważona dla hemodializy i dializy otrzewnowej)	
Przeszczep nerki	
Zdarzenia (dekrement użyteczności)	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	
Ostre uszkodzenie nerek	
Zdarzenia niepożądane (dekrement użyteczności)	
Nadmierna utrata płynów	
Epizod ciężkiej hipoglikemii*	
Złamanie	
Kwasica ketonowa*	
Amputacja	

*dane wejściowe z literatury dla użyteczności (Beaudet 2014, Currie 2006, Peasgood 2016), 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)

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy kosztów – użyteczności dla porównania produktu Forxiga vs placebo

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Forxiga	Placebo	Forxiga	Placebo
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Forxiga	Placebo	Forxiga	Placebo
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [PLN/QALY]	5 228			

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*) NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 5 228 PLN/QALY.

Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (166 758 PLN/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto produktu leczniczego Forxiga, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równa wysokości progu (166 758 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy,

Tabela 34 Wartości progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Forxiga z korektą i bez korekty odpłatności

Z korektą			Bez korekty		
Wzrost		Wiek	Wzrost		Wiek

W związku z brakiem refundowanego komparatora, zdaniem analityków Agencji, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

- **Deterministyczna analiza wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, aby ocenić, które parametry miały największy wpływ na stabilność wyników testując 6 alternatywnych scenariuszy:

- o zastosowanie rozkładu gamma (rozkład śmiertelności, funkcja przeżycia, Rysunek 5),



Rysunek 5 Długoterminowe przeżycie chorych z badania DAPA-CKD – rozkład gamma (źródło: AE wnioskodawcy)

- koszty stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych pomniejszone i powiększone o SE (10%),
- koszty leczenia standardowego przyjęte na podstawie Obwieszczenia MZ dn. 21.10.2021 r. (wariant minimalny – 110,06 PLN z perspektywy NFZ),
- użyteczności stanów zdrowia przyjęte na podstawie badań: Jesky 2016, Lee 2005, NHS,
- przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego,
- przyjęcie 0% stóp dyskontowych w zakresie kosztów i efektów,
- przyjęcie kosztów stanów zdrowia zgodnie z oszacowaniami brytyjskimi (przeliczone zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 12.01.2022 r.) – uzupełnienie wymagań minimalnych przez wnioskodawcę.

Z perspektywy płatnika publicznego największy wpływ na wzrost wartości ICUR miało przyjęcie stóp dyskontowych na poziomie 0% dla kosztów i efektów [redacted]. Jednocześnie największy wpływ na spadek ICUR miało zastosowanie funkcji przeżycia Gamma [redacted]. Założenie to prowadziło do zmiany wnioskowania z analizy (dominacja dapagliflozyny nad placebo). Wszystkie wyniki znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności, tj. 166 758 PLN/QALY.

Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 35. Jednokierunkowa analiza wrażliwości AE

[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]					
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Analiza podstawowa		5 228	I	■	I
Rozkład śmiertelności, funkcja przeżycia (Gamma)		-43 637*	■	■	■
Koszty	Min. koszty stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych, (- 10%) oraz koszty leczenia standardowe wg obwieszczenia MZ dn. 21.10.2021 r.	5 593	■	■	■
	Maks. koszty stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych (+10%)	4 825	■	■	■
Użyteczności stanów zdrowia		5 856	■	■	■
Horyzont czasowy (10 lat)		-4 269*	■	■	■
Stopy dyskontowe (0% koszty i efekty)		9 092	■	■	■
Koszty stanów zdrowia zgodnie z oszacowaniami w UK		-976	■	■	■

Skróty: ICUR – inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
 *dominacja dapagliflozyny nad placebo – terapia tańsza i skuteczniejsza

• Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wnioskodawca w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości ocenił jednoczesny wpływ zmienności parametrów modelu na wyniki końcowe analizy.

Szczegóły dotyczące przyjętych założeń zaprezentowano w rozdziałach: 8.1.3, 8.2.3, 9.1.3, 9.2.3 AE wnioskodawcy.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykonano 500 iteracji.

Wyniki analizy wskazują, iż prawdopodobieństwo, że dapagliflozyna jest efektywna kosztowo przy ustawowej wysokości progu opłacalności (166 758 PLN/QALY) w porównaniu z placebo wyniosło 100,0% w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej [redacted]. Uzyskane przez wnioskodawcę wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 6 Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego, [redacted]



Rysunek 7 Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej, [redacted]



Rysunek 8 Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ, [redacted]



Rysunek 9 Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy wspólnej,

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca dokonał porównania wnioskowanej technologii w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo dodawanym do leczenia standardowego (aktualną praktyką kliniczną).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej zidentyfikował badanie DAPA-CKD ,w ramach którego porównano dapagliflozynę stosowaną w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo stosowanym w skojarzeniu z leczeniem standardowym. Większość parametrów modelu ekonomicznego została oparta na wynkach powyższego badania.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął dożywotni horyzont czasowy. Natomiast w ramach analizy wrażliwości testował scenariusz zakładający przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Wnioskodawca oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadził w deklarowanym, dożywotnim horyzoncie czasowym analizy.
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Wnioskodawca w analizie podstawowej przyjął stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo. Niemniej w analizie podstawowej wartości użyteczności zaczerpnięto z badania DAPA-CKD.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca dokonał oszacowań użyteczności na podstawie badania DAPA-CKD. Wyniki z przeglądu systematycznego testowano w analizie wrażliwości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

CMA – analiza minimalizacji kosztów, CUA – analiza kosztów-użyteczności

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 79 analizy ekonomicznej):

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

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- W analizie podstawowej zastosowano rozkład Gompertza z uwagi na fakt, iż zdaniem wnioskodawcy, jest to krzywa, która najlepiej odzwierciedla rzeczywiste długoterminowe przeżycie chorych z PChN. Wyboru tego dokonano przy uwzględnieniu opinii ekspertów klinicznych:

odnoszących się do wyników długoterminowej ekstrapolacji wyników wygenerowanych w modelu. Analitycy Agencji mają świadomość braku możliwości uwzględnienia krzywych o lepszym dopasowaniu do wyników z badania DAPA-CKD, ze względu na fakt, iż przeszacowują one przeżycie pacjentów. Niemniej sposób wyboru rozkładu Gompertza charakteryzuje się ograniczeniami i dane uzyskane na podstawie ekstrapolacji wyników z badania i modelowania przy użyciu tej krzywej należy traktować z ostrożnością.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 79 analizy ekonomicznej):

- W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania klinicznego DAPA-CKD. Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m². W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono subpopulację pacjentów z badania DAPA-CKD z eGFR <60 ml/min/1,73 m² - 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 ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowią 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥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.

Komentarz analityków Agencji:

Charakterystykę chorych oraz parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu opisano na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez wnioskodawcę, co uniemożliwia weryfikację poprawności tych danych przez analityków Agencji. Wnioskodawca za nieistotne ograniczenie analizy uznaje pominięcie pacjentów z ACR >5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną utrzymując, że grupa ta stanowi niewielki odsetek pacjentów. We wniosku wskazano populację kwalifikującą się do leczenia jako chorych z ACR ≥200 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono osoby z ACR 200-5000 mg/g. Zdaniem analityków brak jest dokładnych danych, które mogłyby uzasadnić to założenie i umożliwić określenie jak dużą grupę pacjentów stanowią osoby z ACR >5000 mg/g.

- (...) 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

[redacted] w odróżnieniu od danych literaturowych, które uwzględniono w wariancie 3 analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przyjęto wartości przede wszystkim z badania Jesky 2016, zidentyfikowanego w dwóch najnowszych przeglądach systematycznych użyteczności (Cooper 2020 i Elshahat 2020). 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.

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

W toku pracy nad analizą wnioskodawca nie zidentyfikował pełnotekstowych analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych. Odnaleziono jedynie 2 abstrakty konferencyjne, które zgodnie z hierarchią wiarygodności danych naukowych są źródłem o niskiej wartości, stanowią jednak potwierdzenie opłacalności stosowania dapagliflozyny pomimo wzrostu kosztów leczenia.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Roczne koszty stanów zdrowia wnioskodawca oszacował na podstawie opinii [redacted] (wyniki badania ankietowego), co może wpływać na niepewność przyjętych założeń. Niemniej w ramach uzupełnień do pisma w sprawie wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił oszacowania uwzględniające alternatywne źródło kosztów stanów zdrowia prezentując koszty oszacowane w Wielkiej Brytanii (dane opublikowane przez NICE 2021). [redacted]
- Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w niniejszej analizie, gdyż w dużej mierze została ona oparta na jej wynikach.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości zerowych i ekstremalnych oraz wykonanie przeglądu danych wejściowych. Przeprowadzono również analizę równań i parametrów modelu w stosunku do ich źródła pod kątem błędów transkrypcji.

- W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach. Zidentyfikowano niespójności pomiędzy wersją papierową, a modelem elektronicznym wnioskodawcy. Analitycy podczas weryfikacji danych z analizy wnioskodawcy zidentyfikowali błędy w tabeli 24 dotyczącej zestawienia kosztów zdarzeń niepożądanych w ramach analizy wrażliwości. Niemniej dane w modelu zostały użyte właściwie.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej przeprowadzono przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia innych niż uwzględnionych w modelu. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne (Cooper 2020, Elshahat 2020, Liem 2008, Wyld 2012) opisujące użyteczności głównych stanów zdrowia branych pod uwagę w modelu w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek. Zakres raportowych wartości mieścił się w zakresie 0,54 do 0,86 w zależności od stopnia zaawansowania choroby nerek i badania. Widoczne różnice w uzyskanych wartościach wynikają z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie. Analizę wrażliwości oparto o wyniki uzyskane w badaniu Jesky 2016 (badanie z najnowszych przeglądów systematycznych Cooper 2020 i Elshahat 2020), 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. [redacted]

Odnaleziono także 5 badań (DAPA-HF, Beudet 2014, Currie 2006, Peasgood 2016, UKPDS 62) 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. Zakres raportowanych wartości użyteczności mieścił się w przedziale od 0,0119 (dla zdarzenia wystąpienia kwasicy ketonowej) do 0,28 (dla amputacji).

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono pełnotekstowych analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych. Zidentyfikowano 2 abstrakty konferencyjne.

Celem pierwszego abstraktu POS-335 z 2021 r. była analiza efektywności kosztowej dapagliflozyny w porównaniu do placebo dodanych do terapii standardowej w leczeniu przewlekłej choroby nerek na podstawie wyników badania DAPA-CKD w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego w UK. Wykorzystano model Markowa uwzględniający ryzyko przejścia pacjenta pomiędzy poszczególnymi stanami. Leczenie dapagliflozyną spowodowało uzyskanie 1,79 dodatkowych lat życia w porównaniu do placebo, opóźnienie progresji PChN, zmniejszenia ilości hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek oraz 0,84 dodatkowych lat w pełnym zdrowiu (8,72 vs 7,88). Wykazano, iż terapia dapagliflozyną pomimo iż droższa w porównaniu do placebo (77 264 GBP vs 72 409 GBP (411 238 PLN vs 385 397 PLN), średni kurs NBP z dn. 10.02.2022 r.) jest kosztowo-efektywna – współczynnik ICUR wyniósł 5 817 GBP/QALY (30 961 PLN/QALY, średni kurs NBP z dn. 10.02.2022 r.) przy progu opłacalności wynoszącym w UK 20 000 GBP/QALY (106 450 PLN/QALY, średni kurs NBP z dn. 10.02.2022 r.).

Dodatkowo analitycy zidentyfikowali projekt oceny brytyjskiej agencji NICE (ang. National Institute for Health and Care Excellence), w którym oszacowano opłacalność dapagliflozyny w połączeniu ze standardową opieką w porównaniu z opieką standardową w grupie pacjentów z ACR poniżej 22,6 mg/mmol. Współczynnik ICUR wyniósł 17 000 GBP/QALY (90 483 PLN/QALY średni kurs NBP z dn. 10.02.2022 r.) u pacjentów bez cukrzycy typu 2 i 6 000 GBP/QALY (31 935 PLN/QALY średni kurs NBP z dn. 10.02.2022 r.) u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Drugi odnaleziony abstrakt McEwan 2021 dotyczył oceny korzyści społecznych wynikających z opóźnienia wejścia pacjenta w stadium przewlekłej dializoterapii u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych dapagliflozyną w porównaniu do placebo dodanego do terapii standardowej. Częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek oszacowano na podstawie badania DAPA-CKD w 10-letnim horyzoncie czasowym. Wykorzystano rozkład Weibulla. Stosowanie dapagliflozyny opóźniło wejście w stadium schyłkowej niewydolności nerek o 2 lata w porównaniu do placebo. Opóźnienie rozpoczęcia dializoterapii wygenerowało oszczędności na poziomie 29,2 mln USD na 5 000 pacjentów (114,5 mln PLN, średni kurs NBP z dn. 10.02.2022 r.).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej oraz danych wejściowych do modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Forxiga stosowanego u dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania wnioskowanej technologii stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową z placebo rozumianym jako standardowa terapia na podstawie badania RCT – DAPA-CKD.

Analiza użyteczności kosztów wykazała, iż terapia z zastosowaniem dapagliflozyny (Forxiga) jest droższa i skuteczniejsza od placebo. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 5 228 PLN/QALY

Przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała stabilność oszacowań przyjętych wariantów analizy. Jednokierunkowa analiza wrażliwości badająca jaki wpływ na współczynnik kosztów-użyteczności ma przyjęcie w analizie rozkładu gamma, 10-letniego horyzontu czasowego, 0% stóp dyskontowych, alternatywnych wartości użyteczności oraz kosztów zdarzeń i zdarzeń niepożądanych, wskazuje, iż wszystkie uzyskane wyniki były znacznie poniżej progu opłacalności, a w przypadku przyjęcia rozkładu Gamma dla śmiertelności [redacted] oraz 10-letniego horyzontu czasowego [redacted] wykazano dominację dapagliflozyny nad placebo.

W opinii Agencji oceniana analiza charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami. Należy do nich m.in. wykorzystanie w analizie rozkładu Gomperta, pomimo iż jest to krzywa, która nie charakteryzuje się najlepszym dopasowaniem. Analitycy Agencji mają świadomość ograniczeń związanych z wykorzystaniem innych rozkładów – zawyżenie przeżycia, jednakże podkreślają niepewność związaną z przyjęciem krzywej Gomperta.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej: NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto brak refundacji dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek – chorzy leczeni dotychczasową terapią (stosowanie leków z grupy ACEI lub ARB i statyn).

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono refundację dapagliflozyny w docelowej populacji chorych – chorzy leczeni dapagliflozyną w skojarzeniu z dotychczasową terapią (stosowanie leków z grupy ACEI lub ARB i statyn).

Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego (najbardziej prawdopodobnego), wariantów skrajnych dla wariantów populacyjnych (minimalnego i maksymalnego) oraz z jednokierunkowej analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości przeprowadzono obliczenia w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy.

Grupa limitowa

Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 2.

Wnioskodawca proponuje

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 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.

- Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

Liczbę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wnioskodawca oszacował na podstawie ekstrapolacji danych z raportu NFZ "Przewlekła choroba nerek" za lata 2015-2019. Wnioskodawca w obliczeniach przyjął liniowy trend wzrostowy liczby pacjentów w kolejnych latach analizy.

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL leku Forxiga, ze względu na ograniczone doświadczenie, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min. W związku z tym, w oszacowaniach wnioskodawcy pominięto chorych z rozpoznaniem N18.0 – schyłkowa niewydolność nerek.

Liczebność populacji pacjentów z PChN w latach 2015-2019 zgodnie raportem NFZ wyniosła kolejno 171 250, 184 953, 194 088, 200 142, 209 990. Po ekstrapolacji danych wnioskodawca oszacował, że liczba chorych z PChN, u których dapagliflozyna będzie mogła być zastosowana wyniesie 238 419, 247 686, 256 953 i 266 220 pacjentów kolejno w I, II, III i IV roku analizy.

- Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek stadium GFR: G3-G4

Kolejnym krokiem oszacowań wnioskodawcy było oszacowanie liczby pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium zaawansowania: G3 i G4. W celu oszacowania populacji, która będzie stosowała wnioskowaną terapię po objęciu jej refundacją wnioskodawca wykorzystał wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby wniosku refundacyjnego oraz na podstawie obliczeń własnych na podstawie badania Stengel 2019.

Wnioskodawca na podstawie opinii eksperckich oszacował średni odsetek pacjentów w stadium G3-G4 wśród chorych z rozpoznaniem N18, N18.8, N18.9 i N19 wg klasyfikacji ICD-10 raportowanych przez NFZ na 50%. Następnie na podstawie publikacji Stengel 2019 oszacowano, iż 32,7% pacjentów będą stanowić pacjenci w stadium G3-G4 – z przesączaniem kłębuszkowym eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² oraz ACR na poziomie ≥ 200 mg/g. Na podstawie powyższych założeń określono liczbę wszystkich chorych, u których wnioskowana technologia może być stosowana na ok. 40 tys. pacjentów tj.: 39 303, 40 831, 42 359 i 43 886 odpowiednio w I., II., III. i IV. roku analizy.

Odsetek chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 wnioskodawca przyjął na podstawie badania DAPA-CKD (67,5%), odsetek chorych leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi na podstawie raportu NFZ „NFZ o zdrowiu. Cukrzyca” z 2019 r. (21,7%), oraz odsetek chorych z niewystarczająco kontrolowaną glikemią (HbA1c $> 8\%$) na podstawie badania Witek 2012 (29,9%). Według powyższych kalkulacji odsetek chorych z PChN leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2 wyniósł 4,4%.

- Skłonności do współpłacenia za leki

Populację, w której analizowana technologia będzie stosowana wnioskodawca oszacował z uwzględnieniem odsetka pacjentów skłonnych dopłacić za lek

Rozpowszechnienie dapagliflozyny i udział w rynkuWłączanie pacjentów do leczenia

W analizie wnioskodawcy uwzględniono stopniowe włączanie chorych do leczenia wynikające z czasu oczekiwania na wizytę u lekarza specjalisty nefrologa w ramach opieki ambulatoryjnej. Odsetki chorych rozpoczynających leczenie wnioskodawca przyjął zgodnie z danymi NFZ dotyczącymi czasu oczekiwania na wizytę w poradni nefrologicznej pacjentów w przypadkach stabilnych.

Odsetki chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37 Odsetki chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach analizy

Miesiąc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Odsetek pacjentów rozpoczynających leczenie	10%	16%	27%	18%	11%	5%	6%	2%	2%	1%	0,4%	1%

Koszty

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie zgodnie z analizą ekonomiczną:

- koszt leków: dapagliflozyny (DAPA),
- koszty zdarzeń: przewlekłej dializoterapii, przeszczepu nerki, hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował wartości pomniejszone i powiększone o błąd standardowy (SE) równy 10%.

Szczegółowe dane kosztowe przedstawiono w rozdziale 5.1.2 analizy ekonomicznej niniejszej AWA.

Dawkowanie

Dawkę dapagliflozyny przyjęto jako 10 mg/d zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz badaniem klinicznym DAPA-CKD.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy liczebność populacji stosującej produkt leczniczy Forxiga w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wyniesie kolejno

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)	III rok (min – max)	IV rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	39 303	40 831	42 359	43 886

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)	III rok (min – max)	IV rok (min – max)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	10 303*			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**				

* w oparciu o dane DGL za okres styczeń-wrzesień 2021 r.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla wariantu podstawowego w przypadku objęcia refundacją leku Forxiga wydatki płatnika publicznego zwiększą się o

Objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze zwiększeniem wydatków z perspektywy wspólnej

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach podstawowym w perspektywie płatnika publicznego i w perspektywie wspólnej

Kategoria	Wariant podstawowy (płatnik publiczny)				Wariant podstawowy (perspektywa wspólnej)			
	2021	2022	2023	2024	2021	2022	2023	2024
Wydatki								
Wydatki na badania kliniczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania farmakodynamiczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania farmakokinetyczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania toksykologiczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania kliniczne (inne)	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki całkowite								
Wydatki na badania kliniczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania farmakodynamiczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania farmakokinetyczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania toksykologiczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania kliniczne (inne)	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki całkowite								
Wydatki na badania kliniczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania farmakodynamiczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania farmakokinetyczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania toksykologiczne	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki na badania kliniczne (inne)	0	0	0	0	0	0	0	0
Wydatki całkowite								

*w koszty zdarzeń wchodzi: koszty przewlekłej dializoterapii, przeszczepu nerki, hospitalizacji z powodu niewydolności serca

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, wyników badania Stengel 2019 oraz wyników badania ankietowego wśród ekspertów. Wątpliwości analityków Agencji odnośnie szacowania populacji przez wnioskodawcę zostały szerzej omówione w rozdziale 6.2.2 niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 4-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań. Wnioskodawca wskazał, iż obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku. Dane w analizie wnioskodawcy dotyczące podstawy limitu w grupach limitowych 44.0, 45.0 i 46.0 zostały przedstawione na podstawie Obwieszczenia MZ z 21 października 2021 r. Dane dla grup 45.0 i 46.0 nie różnią się od danych z Obwieszczenia MZ z dnia 20 grudnia 2021 r. Natomiast w grupie 44.0 różnica jest minimalna (0,005 PLN/DDD). Wysokość limitu finansowania dla glukagonu zmniejszyła się o 0,02 PLN/opak. Wnioskodawca proponuje [REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	[REDAKTOWANE]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Forxiga przyjął stosowanie dotychczasowej terapii, tj. leków z grupy ACEI/ARB i statyn.. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ/MZ?	?	Informacje dotyczące aktualne sprzedaży produktu Forxiga są zbliżone do danych NFZ. [REDAKTOWANE]
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	[REDAKTOWANE]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[REDAKTOWANE]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegóły dotyczące kwalifikacji do grupy limitowej przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przeprowadzono analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu, zdaniem wnioskodawcy, wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (Rozdz. 8 AWB wnioskodawcy):

- W analizie nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych, a także średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-CKD wynoszący ok. 62 lata. Koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek przedstawione zostały zbiorczo na podstawie analizy farmakoekonomicznej Koc 2019. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek mogą być niedoszacowane.

Komentarz analityków Agencji

Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, wyników badania Stengel 2019 oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów. Wnioskodawca dokonał oszacowań, które obejmują wiele założeń, a proces ich przeprowadzenia był złożony. Wątpliwe założenia obejmują informacje o rozpowszechnieniu dapagliflozyny, które wnioskodawca oszacował na podstawie założeń własnych na podstawie wiedzy rynkowej po wprowadzeniu refundacji dapagliflozyny w innych krajach oraz innych wskazaniach. W scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet przyjęto wzrost liczby zdiagnozowanych pacjentów na podstawie trendu z danych NFZ. Zaznaczyć należy, że trend ten nie uwzględnia wzrostu rozpoznawalności w związku z rozpoczęciem refundacji leku, a jedynie wzrost związany ze starzeniem się społeczeństwa i zmiennymi, które miały wpływ na ten wzrost przed wejściem do refundacji dapagliflozyny. W scenariuszu maksymalnym analizy wnioskodawcy przyjęto o większe rozpowszechnienie leku w skali roku, które według założeń wnioskodawcy ma pokryć ewentualny wzrost rozpoznań w związku z refundacją leku Forxiga w porównaniu do scenariusza podstawowego. Dodatkowo odsetek pacjentów skłonnych dopłacić za produkt leczniczy Forxiga,

W uzupełnieniu wymagań minimalnych dostarczonych Agencji podano liczne argumenty za przyjętym sposobem przeprowadzenia oszacowań. Zwrócono uwagę, na niską świadomość pacjentów dotyczącą choroby, szczególnie w stadium zaawansowania G3, gdzie objawy nie występują, są łagodne lub niespecyficzne, co wpływa na niską liczbę zdiagnozowanych pacjentów. Ponadto, w Polsce nie wykonuje się badań przesiewowych w kierunku PChN, co również wpływa na obniżenie liczebności populacji. Powołując się na doświadczenia z USA, wnioskodawca wskazał, że zwiększanie świadomości PChN jest procesem rozłożonym na dekady, a nie na lata, co również wpłynęło na przyjętą w analizie liczbę pacjentów. Ponadto wnioskodawca zwrócił uwagę, że około 80 tys. chorych na PChN w Polsce umiera przedwcześnie, a połowa pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze (G5) nie miała wcześniej rozpoznanej choroby. Wnioskodawca zaznaczył również, iż w ramach badań przy włączaniu pacjentów do terapii konieczne będzie wykonanie pomiaru albuminurii, który nie jest wykonywany nawet przez nefrologów, co znacznie wpłynie na ilość pacjentów rozpoczynających terapię.

Analitycy Agencji w celu weryfikacji oszacowań wnioskodawcy wystąpili o opinie eksperckie i poddali analizie dane NFZ. Według ekspertów ankietowanych na potrzeby niniejszej AWA populacja docelowa może znajdować się w zakresie 40 000 – 250 000 osób. Według danych NFZ w roku 2019 produkty lecznicze z grupy limitowej

44.0 – Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone, zrefundowano u 131 630 pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 natomiast produkty lecznicze z grupy limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, zrefundowano u 84 416 pacjentów. W roku 2020 produkty lecznicze z grupy limitowej 44.0 – Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone, zrefundowano u 108 815 pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodu ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 natomiast produkty lecznicze z grupy limitowej 45.0 Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone, zrefundowano u 72 009 pacjentów. Brak jest możliwości określenia, u ilu pacjentów z powyższej grupy obejmującej prawie 181 tys. pacjentów wskaźnik albumina/kreatynina (ACR) znajduje się na poziomie ≥ 200 mg/g. Dodatkowo według danych NFZ liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 oraz z współistniejącą cukrzycą (ICD-10 E11), u których zrefundowano dapagliflozynę wyniosła 4 133 w 2019 r. i 10 292 w 2020 r. co daje liczbę prawie 6 krotnie wyższą niż przyjęto w analizach wnioskodawcy (odsetek chorych z PChN leczonych dapagliflozyną z powodu cukrzycy typu 2 oszacowano w analizie wnioskodawcy na 4,4%). Zarówno opinie ekspertów, jak i dane NFZ sugerują, że populacja docelowa może być niedoszacowana.

Jednocześnie biorąc pod uwagę złożoność wskazania, w którym lek miałby być refundowany, należy zauważyć na ograniczone możliwości kontroli recept wystawionych dla pacjentów przez NFZ.

Prezentowane oszacowania w zakresie populacji docelowej są tym samym obarczone dużą niepewnością, a

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził oszacowania przy przyjęciu alternatywnych założeń dla parametrów:

- liczebności populacji – wariant minimalny i maksymalny;
- odsetka pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² – przyjęto wartość 25% na podstawie opinii eksperckiej [redacted] na podstawie danych z USA;
- odsetka pacjentów leczonych ACEI/ARB lub z przeciwwskazaniami do tych terapii – przyjęto odsetek 75% chorych leczonych ACEI/ARB lub z przeciwwskazaniami do tych terapii na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów;
- częstości zdarzeń – dane dla subpopulacji eGFR 25-59 w badaniu DAPA-CKD;
- kosztów zdarzeń – przyjęto minimalną i maksymalną wartość kosztów zdarzeń.

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika,

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 41 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej, [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]

Zgodnie z wynikami oszacowań wnioskodawcy w wariantcie zakładającym maksymalną liczebność populacji docelowej wydatki płatnika wyniosą [redacted] w kolejnych latach refundacji. Z perspektywy wspólnej wydatki inkrementalne w wariantcie maksymalnym wyniosą [redacted] w kolejnych latach refundacji. Powyższy wariant jest wariantem, który najbardziej wpływa na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej.

W wariantcie zakładającym minimalną wielkość populacji docelowej wydatki płatnika wyniosą [redacted] w kolejnych latach refundacji. Z perspektywy wspólnej w wariantcie zakładającym minimalną liczebność populacji docelowej wydatki płatnika wyniosą [redacted] w kolejnych latach refundacji.

Najniższy koszt inkrementalny zarówno z perspektywy płatnika, jak i wspólnej uzyskano w wariantcie zakładającym zmianę liczebności populacji docelowej na skutek przyjęcia odsetka chorych leczonych ACEI/ARB lub z przeciwwskazaniami do tych terapii na poziomie 75% zgodnie z wynikami badania ankietowego wśród ekspertów. Oszacowane koszty z perspektywy płatnika publicznego wyniosły : [redacted] w kolejnych latach analizy, a z perspektywy wspólnej [redacted] w kolejnych latach analizy.

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wskazała na niepewność związaną z oszacowaniem liczebności populacji. Niemniej biorąc pod uwagę brak dostępu do danych umożliwiających wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, odstąpiono od obliczeń własnych w tym zakresie.

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy było oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 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.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Forxiga będzie wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [redacted]

[REDACTED]

Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją leku Forxiga wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków

[REDACTED]

Należy wskazać, iż założenia przyjęte przez wnioskodawcę budzą wątpliwości analityków Agencji. Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji. Biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów liczebność populacji, a tym samym wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Proponowany przez wnioskodawcę mechanizm polega na wygenerowaniu oszczędności poprzez wprowadzenie do refundacji pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu w związku z wygaśnięciem ochrony patentowej leku oryginalnego i/lub aktualną rejestracją odpowiedników w EMA (tj. produkty generyczne).

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono dla [REDAKTOWANO]

[REDAKTOWANO] w horyzoncie 4-letnim.

W wyniku przeprowadzonej interwencji dochodzi do przesunięcia podstawy limitu na cenę hurtową pierwszego odpowiednika (w przypadku wprowadzenia kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika, co w konsekwencji gwarantuje uzyskanie co najmniej 25% poziomu oszczędności dla płatnika publicznego).

Na podstawie danych Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) wnioskodawca oszacował, że łączne koszty refundacji cetuksymabu, paliwizumabu, tocilizumabu, dazatynibu, omalizumabu i ekulizumabu w ciągu ostatnich 12 miesięcy wyniosły [REDAKTOWANO], natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą [REDAKTOWANO]

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy zaproponowane rozwiązanie uwolni środki w wysokości ok. [REDAKTOWANO] w każdym kolejnym roku analizy. Zaproponowany mechanizm uwolnienia środków wystarczy na pokrycie wydatków związanych z objęciem refundacją produktu Forxiga.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Forxiga w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.02.2022 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Forxiga, dapagliflozin*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowaną rekomendację refundacyjną dla produktu Forxiga we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek – HAS 2021. Rekomendacja była pozytywna dla populacji zbliżonej do obecnie wnioskowanej, tj. obejmującej dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z leczeniem standardowym, u których GFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m² i stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g, którzy są leczeni przez co najmniej 4 tygodnie inhibitorami ACE lub antagonistami ARB w maksymalnej tolerowanej dawce. Wartym podkreślenia jest fakt, iż wskazanie ocenione pozytywnie przez HAS obejmowało populację z ograniczonym ACR do 5000 mg/g. W uzasadnieniu wymieniono argumenty dotyczące skuteczności klinicznej i znanego profilu bezpieczeństwa, a także wskazano na umiarkowaną korzyść ze stosowania leczenia.

W ramach wyszukiwania odnaleziono również projekt rekomendacji NICE, której publikacja planowana jest na 9 marca 2022 r. W dokumencie zawężono populację, która mogłaby stosować dapagliflozynę do osób z przewlekłą chorobą nerek jedynie w przypadku gdy: stanowi terapię dodaną do zoptymalizowanej terapii standardowej, obejmującej najwyższe tolerowane dawki ACE lub ARB, chyba że powyższe produkty są przeciwwskazane i jest stosowana u pacjentów z eGFR na poziomie od 25 do 75 ml/min/ 1,73 m² na początku leczenia, u których występuje cukrzyca typu 2 lub współczynnik albuminy do kreatyniny (uACR) ≥ 22.6 mg/mmol. W uzasadnieniu przytoczono wyniki dotyczące skuteczności i wskazano, iż dla grup, dla których dostępne są wystarczające dowody naukowe, oszacowania użyteczności kosztów znajdują się w zakresie uznanym przez NICE za akceptowalny do stosowania w ramach NHS.

Na stronie niemieckiego G-BA odnaleziono informację, iż decyzja dotycząca stosowania dapagliflozyny w PChN zostanie opublikowana w połowie lutego 2022 r. Informacje o trwających ocenach zamieszczono również na stronach internetowych organizacji SMC (nie wskazano daty publikacji) i ZIN (planowana publikacja – marzec 2022 r.). Natomiast na stronie kanadyjskiej organizacji CADTH 1 listopada 2021 r. opublikowano informację, że nie było możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak złożenia wniosku przez producenta. Produkt ten nie został również oceniony przez walijski AWMSG, ponieważ lek podlega ocenie przez NICE.

Tabela 42 Rekomendacje refundacyjne dla produktu Forxiga we wskazaniu obejmujących PChN

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z leczeniem standardowym, u których: - GFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m ² i stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g,	Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem populacji Komitet HAS uznaje za zasadne rozszerzenie wskazania refundacyjnego o przewlekłą chorobę nerek u dorosłych w połączeniu z terapią standardową ACEI/ARB, jeśli nie ma przeciwwskazań, z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 200-5000 mg/g, niewystarczająco kontrolowana pomimo maksymalnych dawek ACEI/ARB. Opinia negatywna dla refundacji leku w innych populacjach z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> Biorąc pod uwagę:

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	<p>- leczonych przez co najmniej 4 tygodnie inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w maksymalnej tolerowanej dawce</p>	<p>- wykazanie wyższości dapagliflozyny w porównaniu z placebo w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie $\geq 50\%$ zmniejszenia GFR lub osiągnięcie schyłkowej niewydolności nerek, lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych (HR=0,61; 95% CI (0,51; 0,72), $p < 0,0001$),</p> <p>- wyższość dapagliflozyny w porównaniu z placebo pod względem 3 rankingowych punktów, drugorzędowych w tym w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny,</p> <p>- profil bezpieczeństwa nie wskazujący na żaden konkretny sygnał charakterystyczny dla tej cząsteczki, poza już znanymi,</p> <p>- częściowo pokryte zapotrzebowanie na technologię lekową,</p> <p>- ale brak solidnych danych dotyczących jakości życia</p> <p>Komitet wskazał, iż lek Forxiga zapewnia umiarkowaną rzeczywistą korzyść w leczeniu dorosłych pacjentów ze wskazaniem określonym powyżej.</p> <p>Proponowany poziom refundacji 65%.</p>
<p>NICE 2021 – projekt (Wielka Brytania)*</p>	<p>Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)</p>	<p>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem populacji</p> <p>Dapagliflozyna jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu przewlekłej choroby nerek jedynie w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stanowi terapię dodaną do zoptymalizowanej terapii standardowej, obejmującej najwyższe tolerowane dawki ACE lub ARB, chyba że powyższe produkty są przeciwwskazane i • jest stosowana u pacjentów z eGFR na poziomie od 25 do 75 ml/min/1,73 m² na początku leczenia, u których występuje <ul style="list-style-type: none"> ○ cukrzyca typu 2 lub ○ współczynnik albuminy do kreatyniny (uACR) $\geq 22,6$ mg/mmol. <p><u>Uzasadnienie:</u> Komitet zaproponował, aby dapagliflozyna stanowiła terapię dodaną do inhibitorów ACE lub ARB, co stanowi zawężenie w stosunku do wskazania rejestracyjnego.</p> <p>Dowody pochodzące z badania klinicznego sugerują, że dapagliflozyna w skojarzeniu ze standardową terapią jest bardziej efektywna niż leczenie standardowe. Główne badanie kliniczne obejmowało pacjentów z eGFR na poziomie od 25 ml/min/1,73 m² do 75 ml/min/1,73 m² i uACR od 22,6 mg/mmol do 565 mg/mmol. Dostępne są również dowody pochodzące z różnych badań klinicznych dotyczące pacjentów z PChN, cukrzycą typu 2 i uACR niższym niż 22,6 mg/mmol. Brak jest dowodów naukowych dotyczących stosowania dapagliflozyny w populacji pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 i uACR niższym niż 22,6 mg/mmol.</p> <p>Dla grup, dla których dostępne są wystarczające dowody naukowe, oszacowania użyteczności kosztów znajdują się w zakresie uznanym przez NICE za akceptowalny do stosowania w ramach NHS.</p>

Skróty: HAS – Haute Autorité de Santé, NICE – National Institute for Health and Care Excellence, PChN – przewlekła choroba nerek, ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*), ACE/ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. *glomerular filtration rate*)

*dostępny projekt dokumentu – planowany termin publikacji – 9 marca 2022 r.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17 grudnia 2021 r., znak PLR.4500.3757.2021.2.ELA Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884

we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie względem wskazania zarejestrowanego obejmującego stosowanie dapagliflozyny u osób dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. 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, tj. z dodatkowym ograniczeniem dolnej granicy eGFR, co jest zgodne z zapisami ChPL Forxiga, które ze względu na ograniczone doświadczenia nie zalecają rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min.

Produkt leczniczy Forxiga nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu. Był natomiast przedmiotem oceny Agencji 5-krotnie – 4 oceny odnosiły się do jego zastosowania w populacji pacjentów z cukrzycą, natomiast 1 dotyczyła stosowania leku w populacji pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. Pierwsze decyzje z 2013 i 2015 r. dotyczące terapii populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 były negatywne ze względu na ograniczenia dowodów naukowych. W pozytywnych ocenach z 2019 i 2020 r. w Stanowiskach Rady Przejrzystości i Rekomendacjach Prezesa wskazywano na konieczność pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka. Również w pozytywnej ocenie dotyczącej przewlekłej niewydolności serca zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości wskazywali na zasadność [redacted] instrumentu podziału ryzyka.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się > 3 miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta. PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3). Pacjenci z analizowanej populacji stanowią populację z eGFR G3a – G4 (jedynie część populacji – od eGFR 25 ml/min.) oraz z umiarkowaniem i znacznie podwyższoną albuminurią. Są to grupy z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem. Rokowanie zależy od stadium PChN, wielkości albuminurii, postępu choroby podstawowej, występowania czynników przyspieszających postęp choroby oraz wdrożonego postępowania leczniczego. Najczęściej chorzy umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. W USA PChN występuje u około 11% osób dorosłych (~30% stanowią pacjenci powyżej 65 r.ż.), a przewlekła niewydolność nerek (termin już nie używany odnoszący się do stopnia zaawansowania G3-G4) – u około 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Forxiga obrał kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (placebo). Analitycy Agencji zgadzają się z wyborem komparatora przez wnioskodawcę. Niemniej należy zwrócić uwagę na drobną niespójność, gdyż wnioskodawca w analizie klinicznej, jako komparator wskazał kontynuację dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn (placebo). We włączonym badaniu pacjenci stosowali szereg terapii, w tym leki przeciwcukrzycowe w przypadku cukrzycy. Tymczasem w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet jako elementy terapii standardowej uwzględniono jedynie stosowanie ACEI, ARB i statyn. Stanowi to jedynie uproszczenie analiz.

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², 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.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej wnioskodawcy włączono jedno badanie randomizowane DAPA-CKD. Należy jednak zaznaczyć, iż włączone badanie obejmuje szerszą populację pacjentów niż populacja wnioskowana tj. pacjentów z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g. Niemniej wnioskodawca przedłożył wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m², a różnice w ACR pomiędzy populacją z badania a populacją wnioskowaną, wnioskodawca uznał za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR > 5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną. Jednak, zdaniem analityków Agencji, powyższa rozbieżność stanowi ograniczenie analizy.

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,4 roku (mediana) w populacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² wiązało się z istotną statystycznie redukcją zgonu niezależnie od przyczyny o [redacted] oraz złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca o [redacted]. Ponadto zastosowanie DAPA w analizowanej podgrupie pacjentów wiązało się z IS redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) [redacted] zmniejszeniem ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR w porównaniu z grupą placebo o [redacted], a także zmniejszeniem ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych) [redacted]. Co więcej zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w analizowanej subpopulacji wiązało się z IS zmniejszonym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek o [redacted], eGFR < 15 ml/min/1,73 m² [redacted] oraz długoterminowej dializoterapii o [redacted].

Ponadto w ramach dodatkowej analizy wnioskodawca włączył 7 badań RCT, przy czym w ramach niniejszego raportu w celach poglądowych opisano 3, których kryteria włączenia były najbardziej zbliżone do populacji wnioskowanej (DELIGHT, DERIVE, DIAMOND) tj. pacjenci z PChN stosujący przed badaniem ACEI/ACR. Analiza skuteczności wykazała, że zastosowanie DAPA vs PLC wiąże się z IS większą redukcją eGFR (DELIGHT: MD=-2,35 ml/min/1,73 m² (95%CI: -4,16; -0,53), DERIVE: MD= -2,49 ml/min/1,73 m² (95%CI:-4,96; -0,02) oraz DIAMOND: MD=-6,6 ml/min/1,73 m² (95%CI:-9,0; -4,2). Wnioskodawca w analizie wskazuje, że spadek GFR był odwracalny. W zakresie analizy bezpieczeństwa na podstawie 3 dodatkowych badań nie wykazano IS różnic pomiędzy ramionami badania.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest fakt, iż nie odnaleziono badań, obejmujących populację pacjentów odpowiadającą charakterystyce wnioskowanej populacji. Populacja z badania DAPA-CKD jest szersza od wnioskowanej. Wnioskodawca przedłożył wyniki analizy w podgrupie pacjentów z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², niemniej wyniki te są wynikami nieopublikowanymi, tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review i są trudne do weryfikacji.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania wnioskowanej technologii stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową z placebo rozumianym jako standardowa terapia na podstawie badania RCT – DAPA-CKD.

Analiza użyteczności kosztów wykazała, iż terapia z zastosowaniem dapagliflozyny (Forxiga) jest droższa i skuteczniejsza od placebo. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł 5 228 PLN/QALY [redacted]

Przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała stabilność oszacowań przyjętych wariantów analizy. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, iż wszystkie uzyskane wyniki były znacznie poniżej progu opłacalności. W przypadku przyjęcia rozkładu Gamma dla śmiertelności [redacted]

[redacted] oraz 10-letniego horyzontu czasowego [redacted] wykazano dominację dapagliflozyny nad placebo.

W opinii Agencji oceniana analiza charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami. Należy do nich wykorzystanie w analizie rozkładu Gomperta dla śmiertelności, której wykorzystanie nie wynika z analizy dopasowania krzywej z zastosowaniem metod statystycznych, aczkolwiek należy zaznaczyć, iż krzywe o lepszym dopasowaniu przeszacowałyby przeżycie całkowite pacjentów w modelu.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Forxiga będzie wiązało się ze wzrostem wydatków z perspektywy płatnika publicznego o [redacted]

Z perspektywy wspólnej objęcie refundacją leku Forxiga wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków [redacted]

Należy wskazać, iż założenia przyjęte przez wnioskodawcę budzą wątpliwości analityków Agencji. Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji. Biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów liczebność populacji, a tym samym wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 opublikowaną rekomendację refundacyjną dla produktu Forxiga we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek – HAS 2021. Rekomendacja była pozytywna dla populacji zbliżonej do obecnie wnioskowanej, tj. obejmującej dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z leczeniem standardowym, u których GFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m² i stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g, którzy są leczeni przez co najmniej 4 tygodnie inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w maksymalnej tolerowanej dawce. W uzasadnieniu wymieniono argumenty dotyczące skuteczności klinicznej i znanego profilu bezpieczeństwa, a także wskazano na umiarkowaną korzyść ze stosowania leczenia.

W ramach wyszukiwania odnaleziono również projekt rekomendacji NICE, której publikacja planowana jest na 9 marca 2022 r. W dokumencie zawężono populację, która mogłaby stosować dapagliflozynę do osób z przewlekłą chorobą nerek jedynie w przypadku gdy: stanowi terapię dodaną do zoptymalizowanej terapii standardowej, obejmującej najwyższe tolerowane dawki ACE lub ARB, chyba że powyższe produkty są przeciwwskazane i jest stosowana u pacjentów z eGFR na poziomie od 25 do 75 ml/min/1,73 m² na początku leczenia, u których występuje cukrzyca typu 2 lub współczynnik albuminy do kreatyniny (uACR) ≥ 22.6 mg/mmol. W uzasadnieniu przytoczono wyniki dotyczące skuteczności i wskazano, iż dla grup, dla których dostępne są wystarczające dowody naukowe, oszacowania użyteczności kosztów znajdują się w zakresie uznanym przez NICE za akceptowalny do stosowania w ramach NHS.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>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.</p>	Wyjaśniono	Wnioskodawca wskazał, że ChPL Forxiga nie zaleca rozpoczęcia leczenia DAPA u pacjentów z <25 ml/min.
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4 ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>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.</p> <p>W związku z powyższym badania DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND należy uwzględnić w analizie głównej AKL.</p>	Wyjaśniono	Wnioskodawca wskazał, że nie we wszystkich badaniach włączonych do analizy dodatkowej była konieczność leczenia ACEI/ARB lub stwierdzone przeciwwskazania do tych terapii przed rozpoczęciem leczenia dapagliflozyną, a kryteria włączenia świadczące o przewlekłej chorobie nerek tj. eGFR i UACR były niezgodne z wnioskowanym wskazaniem, a wygenerowanie danych dla analizowanej subpopulacji nie było możliwe.
<p>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).</p> <p>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 wynkach zarówno dla parametru eGFR, jak i ACR.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>4. Przegląd 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).</p> <p>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.</p>	TAK	Uzupełniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>5. 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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	TAK	Uzupełniono dane dotyczące szczegółowych wyników publikacji Sugrue 2019. Przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych raportujących użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu (badanie Currie 2006, UKPDS 62, Peasgood 2016).
<p>6. 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).</p> <p>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.</p>	TAK	Wyjaśniono.
<p>7. 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).</p> <p>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.</p>	TAK	Uargumentowano wykorzystanie wartości użyteczności oszacowanych na podstawie danych indywidualnych pacjentów bezpośrednio z badania DAPA-CKD przeliczonych z użyciem polskich norm oraz wykorzystanie w analizie wrażliwości zestawu użyteczności pochodzących z badań pierwotnych zidentyfikowanych w ramach odnalezionych przeglądów systematycznych. Brakujące dekrementy użyteczności dla zdarzeń niepożądanych wnioskodawca przyjął z modelu ekonomicznego dla dapagliflozyny w leczeniu niewydolności serca ocenionym przez AOTMiT (AWA DAPA HF).
<p>8. 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).</p> <p>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.</p>	TAK	W uzupełnieniu wnioskodawca przedstawił alternatywne źródło kosztów stanów zdrowia prezentując koszty oszacowane w UK (NICE 2021).
<p>9. 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).</p> <p>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</p>	?	Wyjaśniono. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż populacja docelowa może być niedoszacowana.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>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.</p> <p>W związku z powyższym zasadnym jest przeprowadzenie oszacowań na podstawie danych epidemiologicznych, uwzględniających wzrost częstości raportowania PChN przez lekarzy w ramach sprawozdań do NFZ.</p>		
<p>10. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: W wersji papierowej analizy wpływ 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.</p>	TAK	Skorygowano.
<p>11. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. informacje dotyczące skłonności do współpłacenia za dapagliflozynę przez pacjentów (dane odnoszą się do populacji chorych na cukrzycę) oraz dane dotyczące rozpowszechnienia dapagliflozyny na rynku.</p> <p>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.</p>	?	<p>Uzupełniono częściowo. Wnioskodawca wskazał, że skłonność do współpłacenia za dapagliflozynę wśród chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek będzie podobna.</p> <p>Nie wyjaśniono szczegółowych oszacowań własnych na podstawie badania Stengel 2019.</p>
<p>12. 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).</p> <p>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.</p> <p>Jednocześnie należy podkreślić, iż oszacowania AWB nie zostały oparte na danych epidemiologicznych. W związku z powyższym istnieje konieczność przedstawienia takiego wariantu.</p>	?	Wyjaśniono. Analitycy Agencji pozostają na stanowisku, iż populacja docelowa może być niedoszacowana.
<p>13. 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).</p> <p>Wyjaśnienie: Z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z opinii ekspertów, należy dołączyć opinie oraz przeprowadzone ankiety do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem.</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Ponadto z uwagi na korzystanie w przedłożonych analizach z danych uzyskanych od firmy IQVIA, zasadnym jest dołączenie ich do dokumentacji.		
14. Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.	Wyjaśniono	Wnioskodawca wskazał, że odstąpiono od aktualizacji, ponieważ różnice w wynikach będą pomijalnie małe i nie będą miały żadnego wpływu na wnioskowanie.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- brak

Analiza kliniczna:

- populacja z włączonego badania klinicznego nie odpowiada populacji z wniosku, aczkolwiek przeprowadzono analizę w podgrupie

Analiza ekonomiczna:

- nie zastosowano korekty połowy cyklu
- nie zidentyfikowano w pełnym tekście innych modeli dotyczących tego samego problemu

Analiza wpływu na budżet:

- proces przeprowadzenia oszacowań populacji docelowej był złożony i obejmował wiele założeń. Brak jest możliwości weryfikacji danych dotyczących populacji docelowej.
- zakres przejścia rynku przez Forxiga oparty jest na założeniach własnych wnioskodawcy, co wiąże się z niepewnością oszacowań.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
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.
	Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2020 Feb 1;35(2):274-282.
	Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-Filho R, Furuland H, Górriz JL, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang SW, Isidto R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJV, Kashihara N, Nowicki M, Persson F, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Umanath K, Van Bui P, Wittmann I, Lindberg M, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2020 Oct 1;35(10):1700-1711.
	Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2021 Jan;9(1):22-31.
	McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Held C, Hou FF, Mann JFE, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. <i>Circulation</i> . 2021 Feb 2;143(5):438-448.
	Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurljanskaya R, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. <i>Eur Heart J</i> . 2021 Mar 31;42(13):1216-1227.
	Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. <i>Kidney Int</i> . 2021 Jul;100(1):215-224.
	Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Bajaj HS, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. <i>Diabetes Care</i> . 2021 Aug;44(8):1894-1897.
	Heerspink HJ, Cherney D, Postmus D, Stefánsson BV, Chertow GM, Dwyer JP, Greene T, Kosiborod M, Langkilde AM, McMurray JJ, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC; DAPA-CKD trial committees and investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. <i>Kidney Int</i> . 2021 Sep 21:S0085-2538(21)00865-6.
	Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Górriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2021 Sep;32(9):2352-2361.
	Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2021 Nov;9(11):743-754.
	Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2021 Nov;9(11):755-766.
	McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Hou FF, Rossing P, Sjöström CD, Solomon SD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. <i>JACC Heart Fail</i> . 2021 Nov;9(11):807-820.
DAPA-HF	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>New England Journal of Medicine</i> . 2019;381(21):1995-2008.
	McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova

	<p>T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.</p> <p>Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, McMurray JJV. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. <i>Circulation.</i> 2021 Jan 26;143(4):298-309.</p>
DCCT	Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. <i>Diabetes Care.</i> 1995 Nov;18(11):1415-27.
DECLARE-TIMI 58	<p>Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Jan 24;380(4):347-357.</p> <p>Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Aug;7(8):606-617.</p> <p>Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HJL, Cahn A, Goodrich EL, Im K, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2021 Jul 1;6(7):801-810.</p> <p>Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, Rozenberg A, Schechter M, Yanuv I, Murphy SA, Zelniker TA, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Fredriksson M, Johansson PA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS, Raz I. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. <i>Diabetes Care.</i> 2021 Aug;44(8):1805-1815.</p>
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	<p>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.</p> <p>CORRIGENDUM. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jan;21(1):203. doi: 10.1111/dom.13563. Epub 2018 Nov 8. Erratum for: <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Nov;20(11):2532-2540.</p>
DIAMOND	<p>Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Catran 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.</p> <p>Correction to <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2020; 8: 582-93. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2020 Aug;8(8):e3. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30217-5.</p>
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.
Li 2021	Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. <i>Front Med (Lausanne).</i> 2021 Nov 1;8:728089
Lo 2018	Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, Perkovic V, Zoungas S. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2018 Sep 24;9(9):CD011798.
Menne 2019	Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. <i>PLoS Med.</i> 2019 Dec 9;16(12):e1002983.
Qiu 2021a	Qiu M, Ding LL, Wei XB, Liu SY, Zhou HR. Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. <i>J Cardiovasc Pharmacol.</i> 2021 Jan 1;77(1):34-37.
Qiu 2021b	Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2021 Mar-Apr;18(2):14791641211011016.
Salah 2021	<p>Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. <i>Am Heart J.</i> 2021 Feb;232:10-22.</p> <p>Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis update. <i>Am Heart J.</i> 2021 Mar;233:86-91.</p>

Toyama 2019	Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 May;21(5):1237-1250.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
AHA 2020	Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease A Scientific Statement From the American Heart Association, <i>Circulation.</i> 2020;142:e265–e286. Źródło: https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000920 [data dostępu: 10.02.2022 r.]
ERA/EDTA 2019	SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , Volume 34, Issue 2, February 2019, Pages 208–230 Źródło: https://academic.oup.com/ndt/article/34/2/208/5307730 [data dostępu: 10.02.2022 r.]
G-BA	https://www.g-ba.de/beschluesse/5282/ [data dostępu 22.02.2022]
Grupa Robocza PTF ds. ZBiHw ChN	Stompór Tomasz, Adamczak Marcin, Masajtis-Zagajewska Anna Małgorzata, Mazanowska Oktawia, Maziarska Katarzyna, Więcek Andrzej: Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek, <i>Forum Nefrologiczne</i> , vol. 12, no. 1, 2019, pp. 51-64 Źródło: https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcca40c492bac921346c3a12/ [dostęp 10.02.2022 r.]
HAS 2021	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 27 OCTOBRE 2021 dapagliflozine FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé Nouvelle indication
KDIGO 2012	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease <i>Kidney International Supplements</i> (2013) 3, Źródło: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf [data dostępu 10.02.2022 r.]
KDIGO 2017	KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), <i>Kidney International Supplements</i> (2017) 7, 1–59 Źródło: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
KDIGO 2020	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020. Diabetes in CKD. <i>Kidney International</i> (2020) 98, S1–S115 Źródło: https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/ [dostęp 10.02.2022 r.]
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Last updated: 24 November 2021. Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease [dostęp 10.02.2022 r.]
UKKA 2021	UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease Źródło: https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries [dostęp 10.02.2022 r.]
SMC	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2428/ [data dostępu 22.02.2022]
ZIN	https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/blaas-nieren-en-urinewegen/gvs-advies-dapagliflozine-forxiga-bij-de-behandeling-van-volwassenen-met-chronische-nierschade [data dostępu 22.02.2022]
Pozostałe publikacje	
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	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga źródło: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 02.02.2022 r.]
Cooper 2020	Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JGG, 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.
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
Czupryniak 2014	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. <i>Clinical Diabetology</i> , 2014, 3 (2). https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/37427/34141 [data dostępu 14.02.2022 r.]
DGL	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 [data dostępu: 14.02.2022 r.]
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.
EPDWG 2012	Zurowska AM., et al., Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5), <i>Pediatr Nephrol</i> (2013) 28: 1739–1748

Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011	Pilarski Ł., Bogdański P., Pupek-Musiał k D. Przewlekła choroba nerek u chorych na cukrzycę typu 2 — epidemiologia, patogenezę i konsekwencje kliniczne Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011;2(3):192-197. Źródło: https://journals.viamedica.pl/forum_zaburzen_metabolicznych/article/view/28688/23457 [data dostępu:22.02.2022]
Gellert 2019	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 [data dostępu 10.02.2022 r.].
Golicki 2019	Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. Pharmacoeconomics. 2019 Sep;37(9):1165-1176.
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem. https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica [data dostępu:15.02.2022 r.].
GUS	Główny Urząd Statystyczny. Tablice trwania życia 2020. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html [data dostępu 15.02.2022 r.].
Jesky 2016	Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. PLoS One. 2016;11(11):e0165675.
KDIGO 2012	Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2012. Źródło: https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/ [data dostępu 10.02.2022 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. Curr Med Res Opin. 2005;21(11):1777-83.
Liem 2008	Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. Value Health. 2008 Jul-Aug;11(4):733-41.
McEwan 2021	McEwan P, Darlington O, Boyce R, Heerspink HL, Wheeler DC, Sanchez JGG. 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).
NFZ cukrzyca	NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Data publikacji: 13 listopad 2019. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-cukrzyca
NFZ przewlekła a choroba nerek	Narodowy Fundusz Zdrowia – przewlekła choroba nerek. Data publikacji 30.06.2020. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek
NHS	Briggs AH, Parfrey PS, Khan N, et al. Analyzing Health-Related Quality of Life in the EVOLVE Trial: The Joint Impact of Treatment and Clinical Events. Med Decis Making. 2016;36(8):965-72.
NICE 2022	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID3866]. Expected publication date: 09 March 2022. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10808 [data dostępu: 14.02.2022 r.].
Obwieszczenie MZ	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. http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000704&SessionID=34E4F36416B181736A65835DD890F9118DDB359D [data dostępu 10.02.2022 r.].
Opinia Agencji nr 176/2013	Stanowisko Rady /Przejrzystości nr 176/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z cukrzycą typu [redacted]” Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/144/SRP/U_25_432_130826_stanowisko_176_Forxiga_cukrzyca.pdf [data dostępu 10.02.2022 r.]
Opinia Agencji nr 19/2021	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 19/2021 z dnia 15 lutego 2021 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤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 mineralokortykoidów Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/SRP/U_7_51_15022021_s_19_Forxiga.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Opinia Agencji nr 2/2015	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) (EAN: 5909990975884) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/240/SRP/U_2_4_150112_stanowisko_2_Forxiga_w_ref.pdf [data dostępu 10.02.2022 r.]
Opinia Agencji nr 31/2019	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 31/2019 z dnia 29 kwietnia 2019 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insuliny od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c ≥ 8%

	Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/SRP/u_16_147_190429_s_31_forxiga_dapagliflozinu_m_w_ref_zacz_v2.pdf [data dostępu: 10.02.2022]
Opinia Agencji nr 67/2020	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2020 z dnia 14 września 2020 roku w sprawie oceny leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/SRP/U_37_292_14092020_s_67_Forxiga_dapagliflozinum_w_ref_zacz.pdf [data dostępu 10.02.2022 r.]
Peasgood 2016	Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. Med Decis Making. 2016 Nov;36(8):1020-33.
POS-335	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).
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 110/2013	Rekomendacja nr 110/2013 z dnia 26 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, 10mg, 30 tabletek powlekanych, w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością I nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą I wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli gl kemii. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/144/REK/RP_110_2013_Forxiga.pdf [data dostępu 10.02.2022 r.]
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 19/2021	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≤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 mineralokortykoidów Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/324/REK/2021%2002%2017%20BP%20rekomendacja%20nr%2019_2021%20Forxiga%20egz%20do%20wysyli_RTM_czarna.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 2/2015	Rekomendacja nr 2/2015 z dnia 12 stycznia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Forxiga (dapagliflozyna), 10mg, 30 tabletek powlekanych, we wskazaniu: Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych w wieku powyżej 18 lat: w trójlekowej terapii doustnej: w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznka po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m ² ; w skojarzeniu z insuliną w monoterapii lub z insuliną i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi po niepowodzeniu leczenia insuliną w monoterapii lub insulin i doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% oraz z BMI ≥ 30 kg/m ² Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/240/REK/RP_2_2015_Forxiga.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 29/2019	Rekomendacja nr 29/2019 z dnia 30 kwietnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych metforminą i pochodną sulfonilomocznika z wyłączeniem insulin od co najmniej 6 miesięcy z HbA1c ≥ 8% Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/036/REK/RP_29_2019_Forxiga.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Rekomendacja Prezesa Agencji nr 67/2020	Rekomendacja nr 67/2020 z dnia 18 września 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: u pacjentów stosujących co najmniej jeden lek przeciw cukrzycowy, z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą oraz z bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/068/REK/RP_67_2020_Forxiga_zaczernienia_BIP.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Raport OT.4311.1 3.2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Raport na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leku Kindergen we wskazaniu: "przewlekła niewydolność nerek", analiza weryfikacyjna, OT.4331.13.2019, data ukończenia 4 września 2019 r. Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/147/RPT/147_RPT_OT.4311.13.2019_Kindergen_BIP.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Raport OT.4311.1 9.2019	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Pedanios (susz z konopi, 22% THC, <1% CBD) we wskazaniu: fibromialgia u pacjenta po nieskutecznym leczeniu lekami przeciwdepresyjnymi, przeciwpadaczkowymi, sterydami, lekami przeciwbólowymi w tym opioidami Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/250/RPT/OT.4311.19.2019_Pedanios_fibromialgia_opracowanie_2020.01.08.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Raport OT.4311.2 .2020	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/022/RPT/ot.4311.2.2020_renastart.pdf [data dostępu: 10.02.2022 r.]
Raport OT.4311.7 .2020	Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. Do 4. Roku życia Źródło: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/104/RPT/104_OT.4311.7.2020_RenaStart.pdf [data dostępu 10.02.2022 r.]

Raport Zdrowe Dane	Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek [dostęp 10.12.2022 r.].
Statystyka NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Leków. https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms [dostęp 10.02.2022 r.].
Stengel 2019	Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav C, Fouque D, Laville M, Frimat L, Pascal C, Herpe YE, Morel P, Deleuze JF, Schanstra JP, Lange C, Legrand K, Speyer E, Liabeuf S, Robinson BM, Massy ZA. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2019 Feb 1;34(2):277-286.
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.
Szczekliki 2017	Interna Szczekliki 2017. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2017.
Szczekliki 2019	Interna Szczekliki 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2019.
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.
Whyte 2009	Whyte DA., Fine RN., Przewlekła choroba nerek u dzieci, <i>Pediatra po Dyplomie</i> Vol. 13 Nr 4, Sierpień 2009
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.

