

Dapagliflozyna (Forxiga[®]) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem

Analiza ekonomiczna

Warszawa, 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest sp. z o.o.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie zmienia zapis w aktualnym wskazaniu refundacyjnym „z albuminurią ≥ 200 mg/g” na zapis „z albuminurią lub białkomoczem”, czyli wprowadza możliwość pomiaru jakościowego albuminurii lub białkomoczu za pomocą testu paskowego typu dipstick bez konieczności pomiaru ilościowego. W związku z tym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego zdefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g, a więc **równocześnie z ułatwieniem preskrypcji dotychczasowego wskazania wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.**

Zmiana zapisu dotyczącego albuminurii podyktowana jest późnym doświadczeniem lekarzy nefrologów i lekarzy POZ pokazującym trudności preskrypcji dapagliflozyny we wskazaniu nefrologicznym ze względu na liczne ograniczenia związane z ilościowym oznaczaniem albuminurii (ACR, UACR).

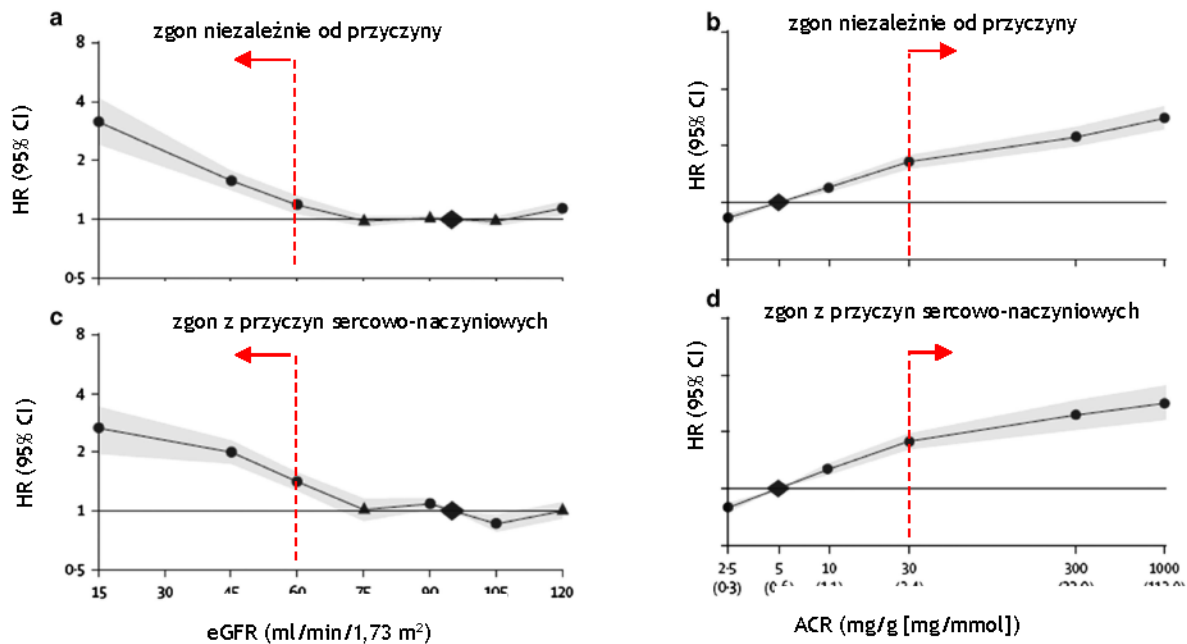
Lekarze nefrolodzy dotychczas w praktyce klinicznej w Polsce i na świecie bardzo rzadko wykonywali badanie albuminurii i jak pokazują doświadczenia innych krajów (DISCOVER-CKD¹, REVEAL-CKD², Henry Ford Health System³) badanie to upowszechnia się bardzo powoli. W Polsce ilościowy pomiar albuminurii (ACR, UACR) nie jest dostępny w podstawowym koszyku POZ, a wprowadzona od października 2022 roku możliwość wykonywania badania UACR w ramach opieki koordynowanej POZ nie jest obecnie dostępna dla większości chorych, badania UACR nie zlecają również lekarze specjaliści - szczególnie w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

Kolejnym problemem dotyczącym braku ilościowego oznaczania albuminurii w Polsce, podniesionym przez ekspertów w dziedzinie nefrologii na spotkaniu doradczym z Wnioskodawcą, jest brak odpowiedniego przygotowania laboratoriów - nie wszystkie laboratoria i szpitale wykonują to badanie, często zamiast wyniku ACR lekarz otrzymuje samą albuminę lub kreatyninę, niektóre aparaty zwracają błędy. Nie bez znaczenia pozostaje nadal bardzo niska świadomość choroby, wartości badania ACR w diagnostyce PChN oraz dostępności nowoczesnego leczenia w postaci dapagliflozyny wśród lekarzy POZ i specjalistów.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja nadal **jest istotnie węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego⁴ (tj. w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych - niezależnie od wartości eGFR i albuminurii), co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Ryzyko wystąpienia powikłań PChN jest wypadkową kategorii eGFR i ACR. Jak widać na poniższym rysunku wg KDIGO 2012⁵ zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii (analizowane osobno) istotnie wpływają na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. **Wskaźniki eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥ 30 mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością**, a wdrożenie leczenia dapagliflozyną na tym etapie pozwoli na opóźnienie wejścia pacjenta w stadium ACR ≥ 300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest już bardzo wysokie.

Ryc. 1. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.⁵



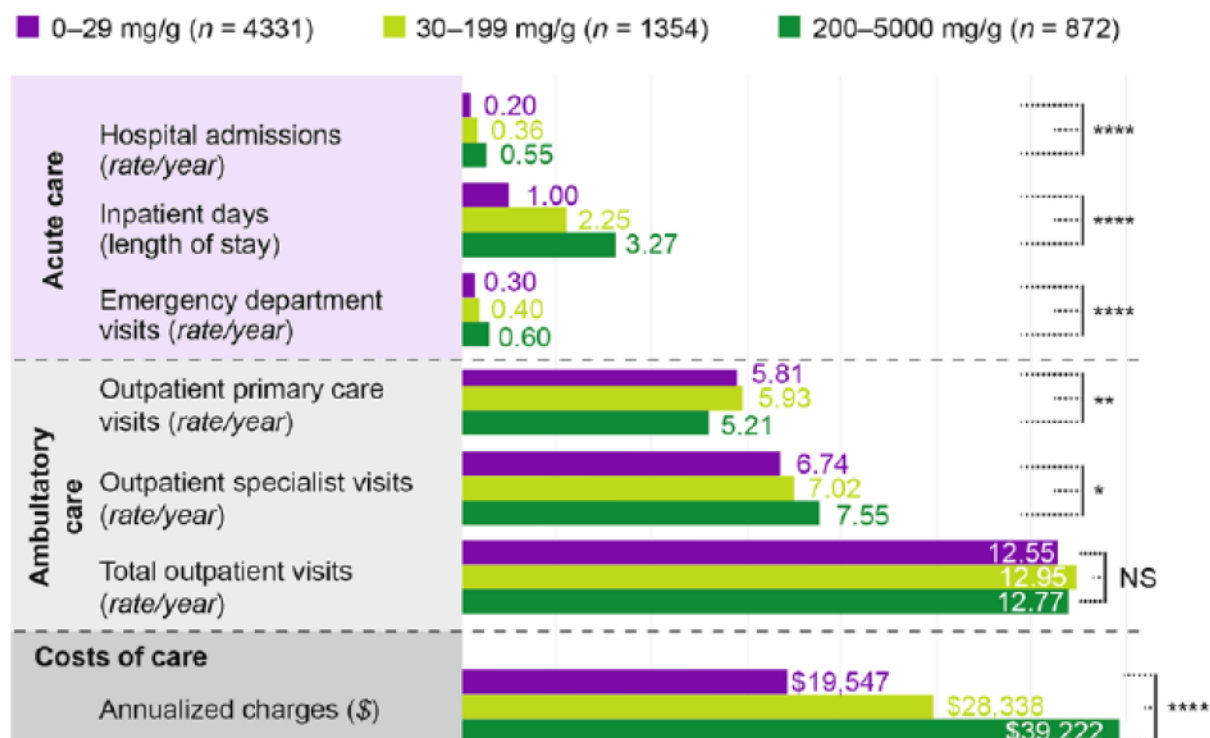
Zgodnie z wynikami badania DISCOVER-CKD ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych, takich jak $\geq 50\%$ redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych szczególnie rośnie od poziomu eGFR < 60 ml/min/1,73 m² i UACR ≥ 30 mg/g, co jest zgodne z treścią wnioskowanego wskazania.¹

Analiza 6557 pacjentów z PChN z 2019 r. ujętych w *Henry Ford Health System* w ciągu 5 lat obserwacji wykazała **zwiększone ryzyko progresji PChN oraz wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów wraz ze zwiększoną albuminurią**, co uzasadnia wczesne rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną w celu opóźnienia progresji choroby do poziomu UACR ≥ 200 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia ESKD, zdarzeń CV lub zgonu jest kilkukrotnie wyższe.³

Ryc. 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.³

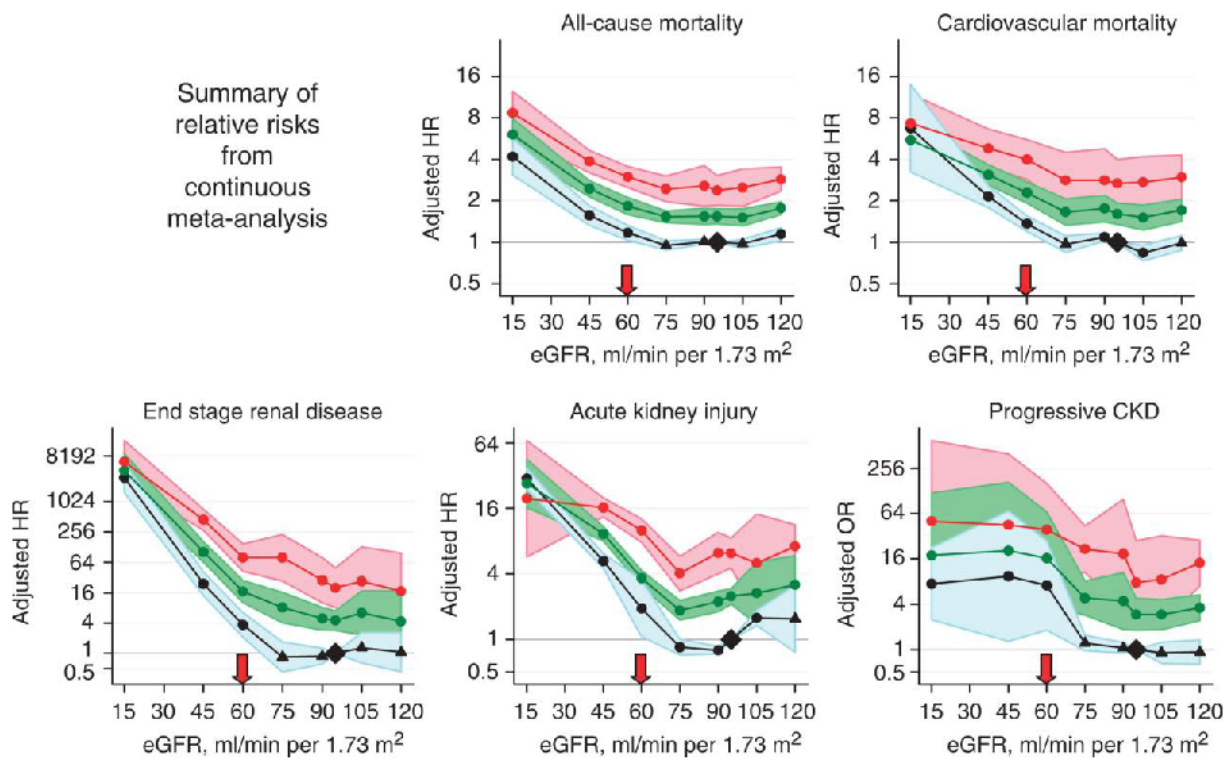


Analiza zużycia zasobów medycznych i kosztów w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat również wskazuje na konieczność rozpoczęcia leczenia PChN we wczesnych stadiach przy UACR 30-199 mg/g - po 5 latach w grupie pacjentów z wyjściowym UACR 30-199 mg/g obserwowano mniejszą częstość hospitalizacji, wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym i wizyt u specjalisty, przy nieznacznie większej liczbie wizyt u lekarza POZ w porównaniu do pacjentów z wyjściowym UACR 200-5000 mg/g. Ponadto, obserwowano znacznie niższe koszty opieki nad chorymi z wyjściowym UACR 30-199 mg/g w porównaniu do chorych z wyjściowym UACR 200-5000 mg/g.³

Ryc. 3. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.³

Wyniki metaanalizy 45 kohort, obejmującej 1,5 mln uczestników⁶, przedstawione w wytycznych KDIGO 2012^{5,7}, wskazują, że **największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g**. Dodatkowo badanie wykazało, że **podwyższona albuminuria na poziomie 30-299 już zwiększa ryzyko zgonu, ESKD, AKI i progresji PChN na wszystkich poziomach eGFR^{6,7}**, jest to zatem ostatni moment, kiedy można podać dapagliflozynę prewencyjnie, przed przejściem do stadium ACR >300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, ESKD, ostrego uszkodzenia nerek i progresji PChN jest kilkakrotnie wyższe.

Ryc. 4. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.^{6,7}

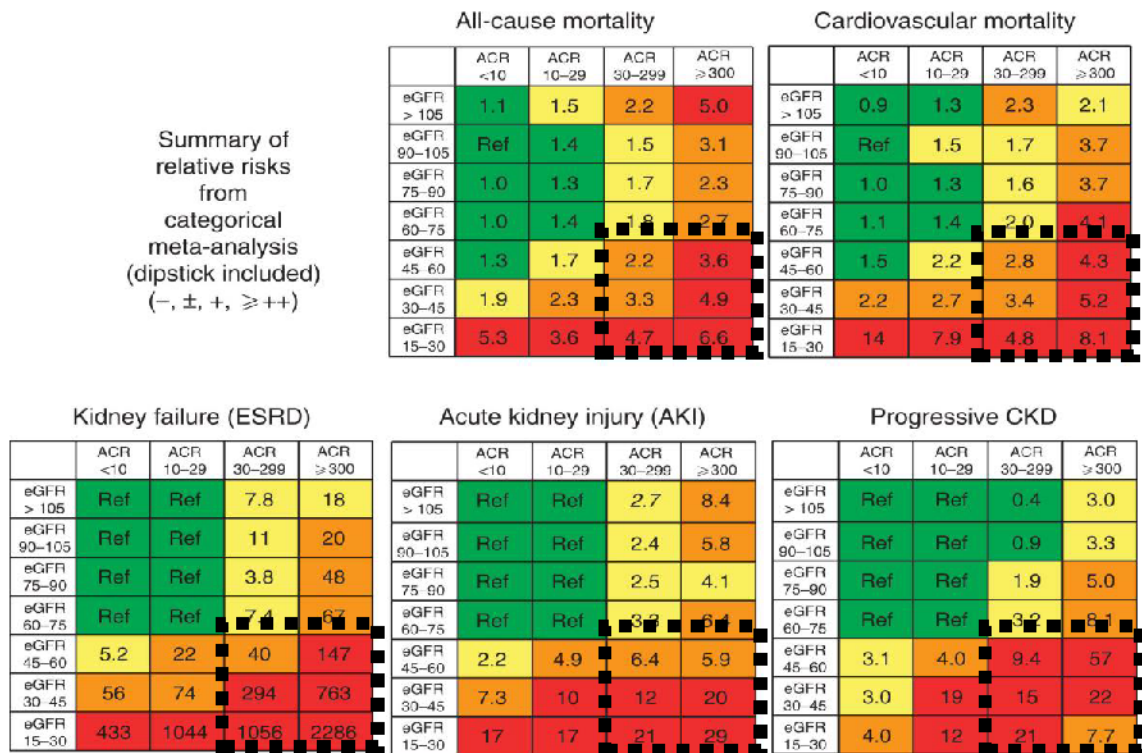


Kolor niebieski - UACR <30 mg/g lub ujemny wynik testu paskowego lub ślad, zielony - UACR 30-299 mg/g lub wynik testu paskowego 1+, czerwony - UACR ≥300 mg/g lub wynik testu paskowego ≥2+.

Wyniki skorygowano dla zmiennych towarzyszących i porównano z punktem odniesienia eGFR 95 ml/min/1,73 m² i UACR <30 mg/g lub ujemnym wskaźnikiem paskowym. Każdy punkt reprezentuje połączone ryzyko względne z metaanalizy. Pełne kółka wskazują na istotność statystyczną w porównaniu z punktem odniesienia (P > 0,05); trójkąty wskazują na nieistotność.

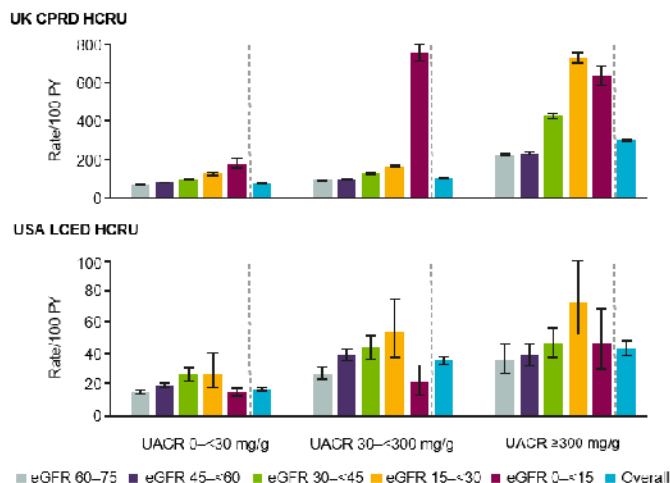
Na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wskazują również poniższe tabele. W niektórych przypadkach, np. zgonu niezależnie od przyczyny, można zaobserwować liniowy wzrost śmiertelności wraz ze wzrostem albuminurii. Ryzyko zgonu u chorych z eGFR >60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-299 mg/g jest w przybliżeniu takie samo jak u chorych z eGFR 30 ml/min/1,73 m² i normoalbuminurią, co wskazuje na znaczny udział umiarkowanego wydalania albumin w zwiększeniu ryzyka zgonu.^{6,7}

Ryc. 5. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.^{6,7}



Analiza kohorty DISCOVER CKD z 2020 roku, obejmująca pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii, również wykazała wzrost zużycia zasobów medycznych wraz z progresją choroby, w tym hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Wskaźniki hospitalizacji rosły wraz ze wzrostem UACR i spadkiem eGFR. Istotny wzrost hospitalizacji można zauważyć już w grupie chorych z UACR 30-<300 mg/g.⁸

Ryc. 6. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.⁸



W związku z powyższym, wnioskowana populacja, w tym rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego, mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną, przy czym należy podkreślić, że nadrzędnym celem wnioskowanego wskazania jest ułatwienie dostępu do leczenia chorym kwalifikującym się do aktualnie refundowanego wskazania, u których dapagliflozyna już została

uznana przez AOTMiT (pozytywna rekomendacja) i Ministerstwo Zdrowia (decyzja refundacyjna z 1 lipca 2022 r) za klinicznie ważną i opłacalną opcję terapeutyczną.

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii (istniejąca praktyka w Polsce), w tym stosowanie leków z grupy ACEI/ARB i statyn. Wybór komparatorów jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)⁹ oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.¹⁰

Strategia analityczna

W analizie wykorzystano podejście analityczne, które jest identyczne z podejściem wykorzystanym w analizie dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła choroba nerek z warunkiem albuminurii ≥ 200 mg/g. Analiza ekonomiczna została pozytywnie zweryfikowana przez Analityków AOTMiT w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej.¹¹

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Model jest skoroszytem kalkulacyjnym wykonanym w oprogramowaniu Microsoft Excel. Pierwotnie model został wykonany przez [REDAKTOWANO]. Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Specyficzne polskie dane objęły koszty dapagliflozyny, leczenia standardowego, stanów zdrowia (PChN 1-5, dializoterapia, przeszczep nerki), zdarzeń (hospitalizacja z powodu niewydolności serca) oraz zdarzeń niepożądanych (nadmierna utrata płynów, ciężka hipoglikemia, złamania, kwasica ketonowa, amputacja). Ponadto, wartości użyteczności z badania DAPA-CKD przeliczono z wykorzystaniem polskiego zestawu wartości użyteczności wg Golicki 2019²⁸ oraz wykorzystano polskie tablice trwania życia.²²

W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono subpopulację pacjentów z badania DAPA-CKD¹² z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² ([REDAKTOWANO] populacji całkowitej z badania; dane Wnioskodawcy) oraz uzupełniająco wymodelowane dane na podstawie badania DECLARE-TIMI 58¹⁷. Charakterystykę chorych oraz parametry skuteczności i bezpieczeństwa uwzględnione w modelu opisano na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Struktura i parametry analizy

Analizę przeprowadzono wykorzystując model Markowa. Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz perspektywę wspólną NFZ i pacjenta. Szacowano wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne. W analizie nie uwzględniono kosztów związanych z utratą produktywności (kosztów pośrednich) ze względu na ograniczenia w dostępie do specyficznych danych oraz średni wiek chorych uwzględnionych w modelu [REDAKTOWANO].

W modelu przyjęto dożywotni horyzont czasowy (maksymalnie 50 lat), przy czym zgodnie z tablicami trwania życia założono, że wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu wieku 101 lat.

Podczas szacowania kosztów korzystano z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ (Nr 171/2022/DSOZ, 143/2022/DSOZ, 129/2022/DSOZ, 127/2022/DSOZ, 87/2022/DSOZ i 7/2022/DSOZ), Obwieszczeń Ministra Zdrowia^{14,50,51}, Statystyki NFZ^{44,49}, Analizy ekonomicznej Levemir 2014⁴¹ oraz danych literaturowych.^{40,43,45,46,47}

[REDAKTOWANO]

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

Wyniki

Analiza z perspektywy NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDACTED]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad [REDACTED].
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED]. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie [REDACTED] dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego [REDACTED]. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie [REDACTED]. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad [REDACTED].
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od [REDACTED] do [REDACTED]. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

Wnioski

Dapagliflozyna stosowana w analizowanej populacji chorych przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o [REDACTED] w pełnym zdrowiu. Niewielkie dodatkowe koszty związane ze stosowaniem dapagliflozyny powodują, że wyniki analizy ekonomicznej są wielokrotnie niższe od wartości progowej dla ICUR. Wskazuje to na bardzo wysoką kosztową-efektywność dapagliflozyny w porównaniu z placebo, przy wielokrotnie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce [REDACTED].

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

Przewlekła choroba nerek jest obecnie jedną z niezaspokojonych potrzeb medycznych, w związku z utrudnionym dostępem do nowoczesnego leczenia, jakim jest dapagliflozyna. Heterogeniczna etiologia i bezobjawowy charakter powodują, że choroba jest rozpoznawana późno,

a leczenie przyczynowe nie jest wspierane przez leki nefroprotektoryjne, do których w praktyce klinicznej nadal jest bardzo utrudniony dostęp.

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

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. **Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach, już przy UACR 30-199 mg/g, może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych**. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty leczenia nerkozastępczego, należy dążyć do wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek i dostępności do wszystkich form leczenia, w tym dapagliflozyny, na wczesnych etapach PChN. Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%), niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością, m.in. poprzez podawanie dapagliflozyny we wczesnych stadiach PChN, tj. przy eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-200 mg/g.**

Refundacja nowoczesnych leków w leczeniu przewlekłej choroby nerek przy warunku ograniczającym realny dostęp do terapii powoduje, że nadal istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłącznie powiększać. W kontekście dostępnych dowodów naukowych **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w obszarze chorób nerek zarówno wymiarze klinicznym, jak i ekonomicznym (m.in. odroczenie przewlekłej dializoterapii i przeszczepu nerki, mniej zdarzeń hospitalizacji z powodu niewydolności serca). Jest to obok cukrzycy i niewydolności serca trzecie wskazanie dla dapagliflozyny, dla którego wykazano wysoką kosztową-efektywność. Wzajemne dopełnianie się dostępnych klinicznych dowodów naukowych dla powyższych wskazań, przy niskich kosztach terapii, wskazuje na wielowymiarową korzyść z dostępu do leczenia dapagliflozyną.**

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, przewlekła choroba nerek, albuminuria, analiza kosztów-użyteczności

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	14
Spis treści	15
Skróty i akronimy	18
1 Cel analizy	19
2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny	26
3 Strategia analityczna	29
4 Perspektywa	30
5 Horyzont czasowy	31
6 Technika analityczna	32
7 Model	33
7.1 Opis modelu	34
7.2 Uzasadnienie podejścia analitycznego	34
7.3 Struktura modelu	35
7.4 Definiowanie stadium PChN w modelu	36
7.5 Stratyfikacja według albuminurii	37
7.6 Podejście do modelowania	38
7.7 Założenia modelu	39
7.7.1 Dane z badania DAPA-CKD i DECLARE TIMI 58 mogą być połączone	39
7.7.2 Efekty zdrowotne u pacjentów z podwyższonym ACR można oszacować z użyciem danych z badania DAPA-CKD	39
7.7.3 Wpływ statusu cukrzycowego na efekty zdrowotne jest oszacowany na podstawie danych z badania DAPA-CKD	40
7.7.4 Zgony z dowolnej przyczyny są modelowane w oparciu o równania skorygowane 40	
7.7.5 Ustawienia i parametry modelu	40
8 Dane wejściowe do modelu	42
8.1 Źródła danych	42
8.2 Charakterystyka początkowa chorych	43
8.3 Analiza przeżycia	45
8.4 Ujednoczenie danych wejściowych do analizy	47
8.5 Dane w populacji z niskim ACR	50

8.5.1	Skuteczność leczenia przy niskich poziomach ACR.....	51
8.5.2	Skuteczność leczenia przy niskich poziomach ACR w zależności od współwystępowania cukrzycy	53
8.5.3	Współczynniki korygujące u pacjentów bez cukrzycy przy niskim ACR	55
8.6	Ustawienia modelu	56
8.7	Skuteczność	58
8.7.1	Śmiertelność.....	58
8.7.2	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	61
8.7.3	Przejścia między stadiami PChN.....	62
8.8	Przerywanie leczenia	69
8.9	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	69
8.10	Użyteczności stanów zdrowia.....	70
9	Parametry kosztowe	73
9.1	Porównywane interwencje	73
9.1.1	Dapagliflozyna.....	74
9.1.2	Leczenie standardowe	74
9.2	Koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek.....	75
9.3	Koszty zdarzeń.....	77
9.4	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	78
10	Dyskontowanie	80
11	Podsumowanie założeń i parametrów modelu	81
12	Walidacja modelu	83
12.1	Walidacja wewnętrzna.....	83
12.2	Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.....	86
12.3	Walidacja zewnętrzna	89
12.4	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	89
12.4.1	Użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek	90
13	Analiza wrażliwości	96
13.1	Deteministyczna analiza wrażliwości.....	96
13.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	98
13.3	Analiza progowa	98
14	Wyniki analizy.....	99
14.1	Perspektywa NFZ	99
14.1.1	Analiza podstawowa.....	99

14.1.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	100
14.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	101
14.1.4	Analiza progowa.....	102
14.2	Perspektywa wspólna	104
14.2.1	Analiza podstawowa.....	104
14.2.2	Deterministyczna analiza wrażliwości	104
14.2.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	105
14.2.4	Analiza progowa.....	106
15	Ograniczenia	108
16	Dyskusja.....	111
17	Wyniki końcowe	114
18	Podsumowanie i wnioski końcowe	115
19	Aneks	117
19.1	Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych	117
19.2	Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia.....	122
19.3	Wyjściowe charakterystyki chorych.....	126
19.4	Śmiertelność - parametry rozkładów	129
19.5	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ	138
Spis tabel		142
Spis rycin		145
Piśmiennictwo		147

Skróty i akronimy

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

1 Cel analizy

Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie zmienia zapis w aktualnym wskazaniu refundacyjnym „z albuminurią ≥ 200 mg/g” na zapis „z albuminurią lub białkomoczem”, czyli wprowadza możliwość pomiaru jakościowego albuminurii lub białkomoczu za pomocą testu paskowego typu dipstick bez konieczności pomiaru ilościowego. W związku z tym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego dedefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g, a więc **równocześnie z ułatwieniem preskrypcji dotychczasowego wskazania wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.**

Zmiana zapisu dotyczącego albuminurii podyktowana jest półrocznym doświadczeniem lekarzy nefrologów i lekarzy POZ pokazującym trudności preskrypcji dapagliflozyny we wskazaniu nefrologicznym ze względu na liczne ograniczenia związane z ilościowym oznaczaniem albuminurii (ACR, UACR).

Lekarze nefrologicy dotychczas w praktyce klinicznej w Polsce i na świecie bardzo rzadko wykonywali badanie albuminurii i jak pokazują doświadczenia innych krajów (DISCOVER-CKD¹, REVEAL-CKD², Henry Ford Health System³) badanie to upowszechnia się bardzo powoli. W Polsce ilościowy pomiar albuminurii (ACR, UACR) nie jest dostępny w podstawowym koszyku POZ, a wprowadzona od października 2022 roku możliwość wykonywania badania UACR w ramach opieki koordynowanej POZ nie jest obecnie dostępna dla większości chorych, badania UACR nie zlecają również lekarze specjaliści - szczególnie w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.

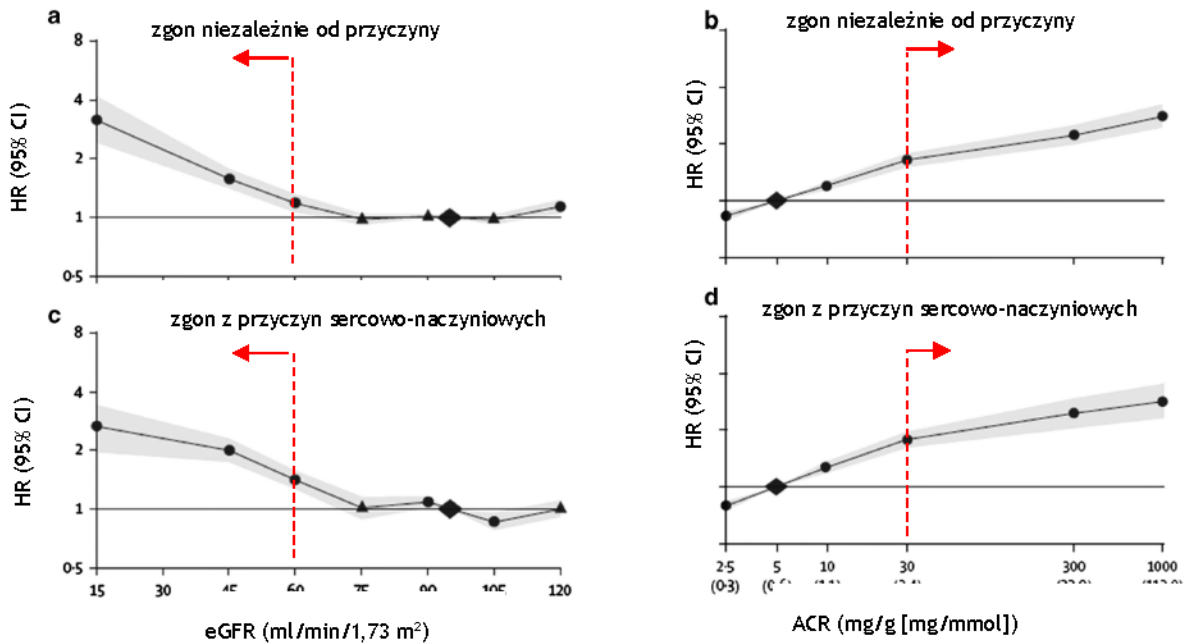
Kolejnym problemem dotyczącym braku ilościowego oznaczania albuminurii w Polsce, podniesionym przez ekspertów w dziedzinie nefrologii na spotkaniu doradczym z Wnioskodawcą, jest brak odpowiedniego przygotowania laboratoriów - nie wszystkie laboratoria i szpitale wykonują to badanie, często zamiast wyniku ACR lekarz otrzymuje samą albuminę lub kreatyninę, niektóre aparaty zwracają błędy. Nie bez znaczenia pozostaje nadal bardzo niska świadomość choroby, wartości badania ACR w diagnostyce PChN oraz dostępności nowoczesnego leczenia w postaci dapagliflozyny wśród lekarzy POZ i specjalistów.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja nadal **jest istotnie węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego⁴ (tj. w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych - niezależnie od wartości eGFR i albuminurii), co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Ryzyko wystąpienia powikłań PChN jest wypadkową kategorii eGFR i ACR. Jak widać na poniższym rysunku wg KDIGO 2012⁵ zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii

(analizowane osobno) istotnie wpływają na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. **Wskaźniki eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością**, a wdrożenie leczenia dapagliflozyną na tym etapie pozwoli na opóźnienie wejścia pacjenta w stadium ACR ≥300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest już bardzo wysokie.

Ryc. 7. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.⁵



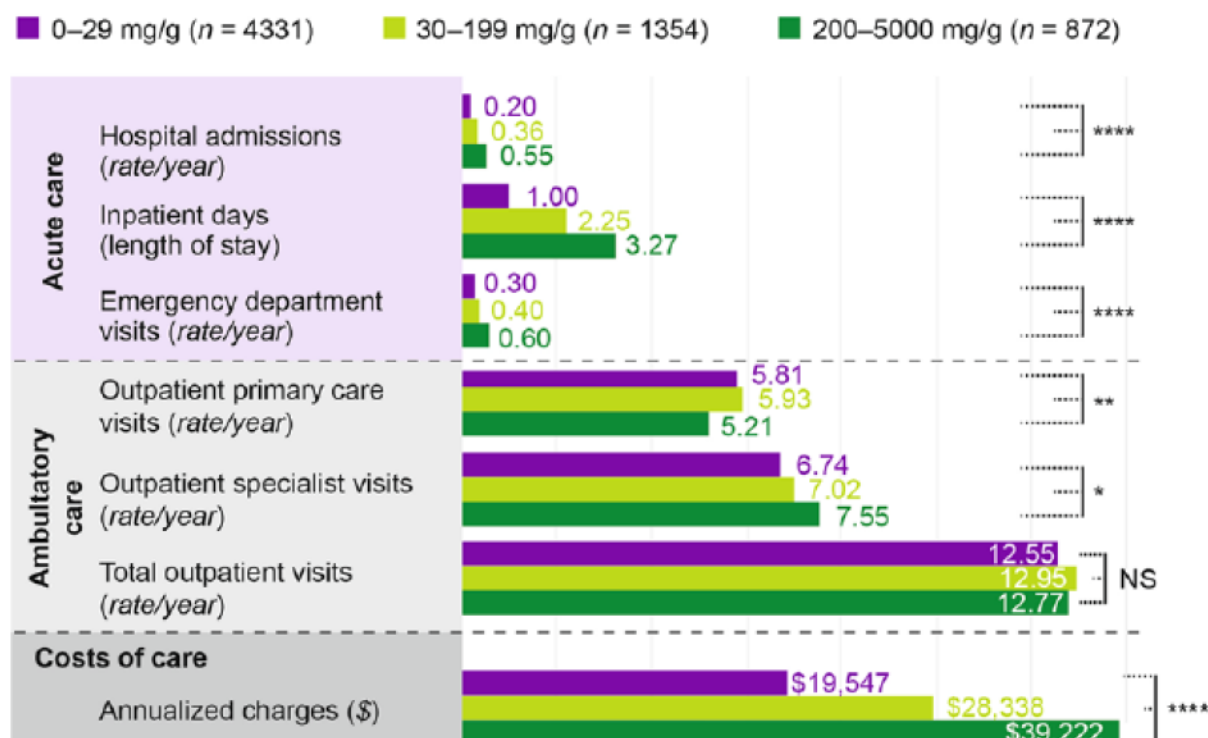
Zgodnie z wynikami badania DISCOVER-CKD ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych, takich jak $\geq 50\%$ redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych szczególnie rośnie od poziomu eGFR <60 ml/min/1,73 m² i UACR ≥ 30 mg/g, co jest zgodne z treścią wnioskowanego wskazania.¹

Analiza 6557 pacjentów z PChN z 2019 r. ujętych w *Henry Ford Health System* w ciągu 5 lat obserwacji wykazała **zwiększone ryzyko progresji PChN oraz wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów wraz ze zwiększoną albuminurią**, co uzasadnia wczesne rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną w celu opóźnienia progresji choroby do poziomu UACR ≥ 200 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia ESKD, zdarzeń CV lub zgonu jest kilkukrotnie wyższe.³

Ryc. 8. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.³

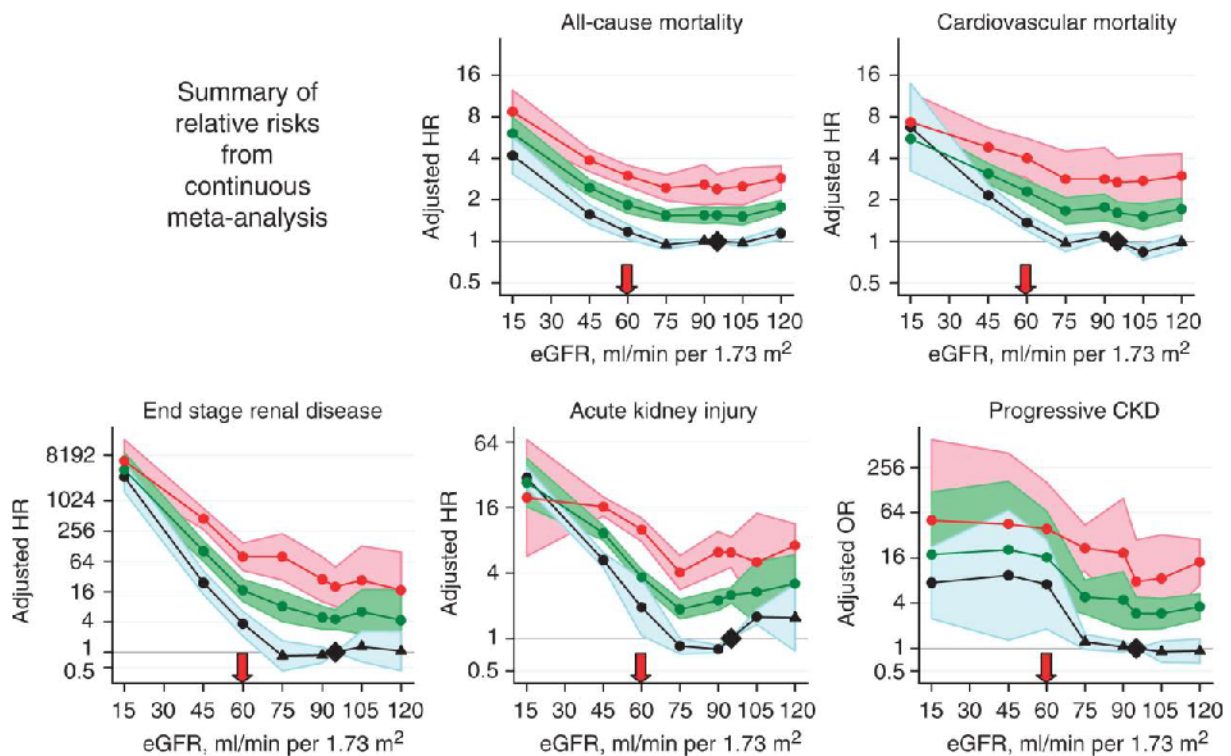


Analiza zużycia zasobów medycznych i kosztów w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat również wskazuje na konieczność rozpoczęcia leczenia PChN we wczesnych stadiach przy UACR 30-199 mg/g - po 5 latach w grupie pacjentów z wyjściowym UACR 30-199 mg/g obserwowano mniejszą częstość hospitalizacji, wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym i wizyt u specjalisty, przy nieznacznie większej liczbie wizyt u lekarza POZ w porównaniu do pacjentów z wyjściowym UACR 200-5000 mg/g. Ponadto, obserwowano znacznie niższe koszty opieki nad chorymi z wyjściowym UACR 30-199 mg/g w porównaniu do chorych z wyjściowym UACR 200-5000 mg/g.³

Ryc. 9. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.³

Wyniki metaanalizy 45 kohort, obejmującej 1,5 mln uczestników⁶, przedstawione w wytycznych KDIGO 2012^{5,7}, wskazują, że **największe ryzyko wystąpienia progresji PChN, zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g**. Dodatkowo badanie wykazało, że **podwyższona albuminuria na poziomie 30-299 już zwiększa ryzyko zgonu, ESKD, AKI i progresji PChN na wszystkich poziomach eGFR^{6,7}** jest to zatem ostatni moment, kiedy można podać dapagliflozynę prewencyjnie, przed przejściem do stadium ACR >300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, ESKD, ostrego uszkodzenia nerek i progresji PChN jest kilkakrotnie wyższe.

Ryc. 10. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.^{6,7}

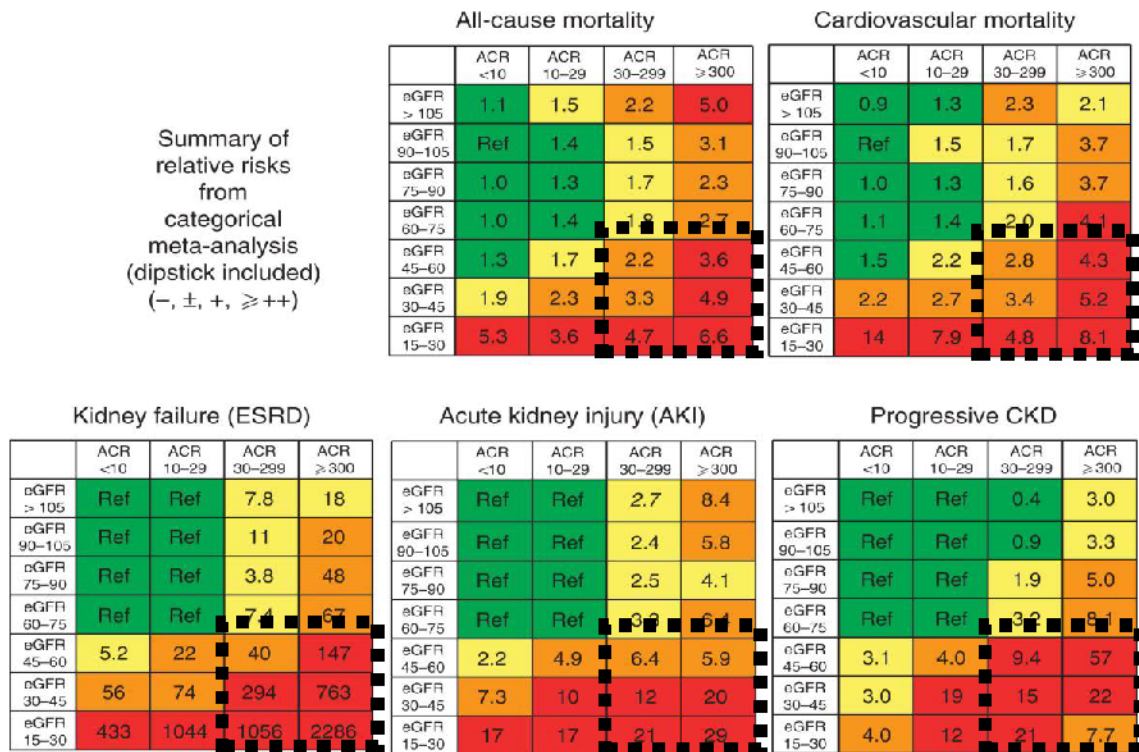


Kolor niebieski - UACR <30 mg/g lub ujemny wynik testu paskowego lub ślad, zielony - UACR 30-299 mg/g lub wynik testu paskowego 1+, czerwony - UACR ≥300 mg/g lub wynik testu paskowego ≥2+.

Wyniki skorygowano dla zmiennych towarzyszących i porównano z punktem odniesienia eGFR 95 ml/min/1,73 m² i UACR <30 mg/g lub ujemnym wskaźnikiem paskowym. Każdy punkt reprezentuje połączone ryzyko względne z metaanalizy. Pełne kółka wskazują na istotność statystyczną w porównaniu z punktem odniesienia ($P > 0,05$); trójkąty wskazują na nieistotność.

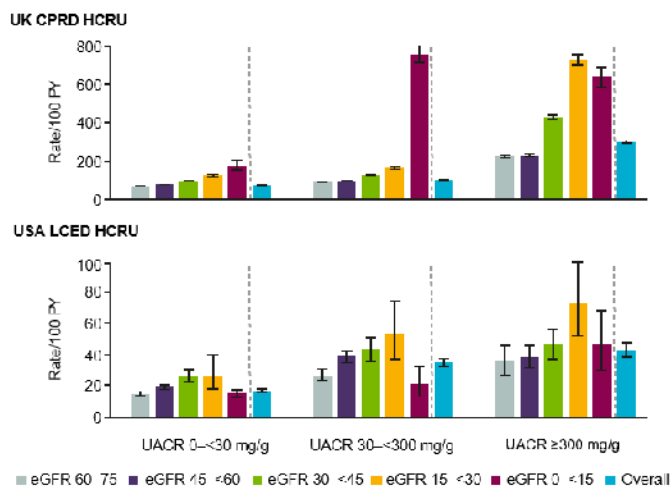
Na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wskazują również poniższe tabele. W niektórych przypadkach, np. zgonu niezależnie od przyczyny, **można zaobserwować liniowy wzrost śmiertelności wraz ze wzrostem albuminurii**. Ryzyko zgonu u chorych z eGFR >60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-299 mg/g jest w przybliżeniu takie samo jak u chorych z eGFR 30 ml/min/1,73 m² i normoalbuminurią, co wskazuje na **znaczny udział umiarkowanego wydalania albumin w zwiększeniu ryzyka zgonu**.^{6,7}

Ryc. 11. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.^{6,7}



Analiza kohorty DISCOVER CKD z 2020 roku, obejmująca pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii, również wykazała **wzrost zużycia zasobów medycznych wraz z progresją choroby, w tym hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Wskaźniki hospitalizacji rosły wraz ze wzrostem UACR i spadkiem eGFR.** Istotny wzrost hospitalizacji można zauważyć już w grupie chorych z UACR 30-<300 mg/g.⁸

Ryc. 12. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.⁸



W związku z powyższym, wnioskowana populacja, w tym rozszerzenie aktualnie obowiązującego wskazania refundacyjnego, mieści się w definicji chorych o największym ryzyku progresji PChN, którzy mogą odnieść najwięcej korzyści z leczenia

dapagliflozyną, przy czym należy podkreślić, że **nadrzędnym celem wnioskowanego wskazania jest ułatwienie dostępu do leczenia chorym kwalifikującym się do aktualnie refundowanego wskazania, u których dapagliflozyna już została uznana przez AOTMiT (pozytywna rekomendacja) i Ministerstwo Zdrowia (decyzja refundacyjna z 1 lipca 2022 r) za klinicznie ważną i opłacalną opcję terapeutyczną.**

Komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie głównie leków ACEI/ARB i statyn zgodnie z wnioskowanym wskazaniem oraz badaniem klinicznym DAPA-CKD. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce, przedstawiono w *Analizie Problemu Decyzyjnego*.¹³

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

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² , albuminurią lub białkomoczem**, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg***
Komparator (C)	Placebo***
Perspektywa	<ul style="list-style-type: none"> • Płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ); • perspektywa wspólna NFZ i pacjenta.
Horyzont czasowy	Dożywotni
Parametry	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność i zdarzenia niepożądane; • użyteczność stanów zdrowia; • koszty: bezpośrednie koszty medyczne.
Wyniki (O)	<ul style="list-style-type: none"> • Koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (PLN/QALY); • koszt dodatkowego roku życia (PLN/LYG).

QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years*); LYG - zyskane lata życia (ang. *life years gained*); * zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min^{m4}, w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m²; ** na potrzeby budowy modelu ekonomicznego „albuminuria lub proteinuria” została zdefiniowana jako wartość wskaźnika albumina/kreatynina ≥30 mg/g; *** dodawane do dotychczasowej terapii, w tym głównie leków z grupy ACEI/ARB i statyn.

2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny

Dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca) jest aktualnie refundowana w Polsce we wskazaniu:

1. diabetologicznym (od 01.11.2019 r.):
„Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5% oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość”;
2. kardiologicznym (od 01.05.2022 r.):
„Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF \leq 40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów”;
3. nefrologicznym (od 01.07.2022 r.):
„Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR $<$ 60 ml/min/1.73m², albuminurią \geq 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii”.¹⁴

Rozszerzenie aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego określono we wniosku refundacyjnym jako: leczenie przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) $<$ 60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

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

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;
- 2) ryczałtowej - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego:

- wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania dłużej niż 30 dni oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę, albo
 - zakwalifikowanego na podstawie art. 72 lub jego odpowiednika, albo
 - wymagającego, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni oraz którego koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 50% limitu finansowania przekraczałby 30% minimalnego wynagrodzenia za pracę, ogłaszanego w obwieszczeniu Prezesa Rady Ministrów wydanym na podstawie art. 2 ust. 4 ustawy z dnia 10 października 2002 r. o minimalnym wynagrodzeniu za pracę;
- 3) 50% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który wymaga, zgodnie z aktualną wiedzą medyczną, stosowania nie dłużej niż 30 dni;
- 4) 30% - leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który nie został zakwalifikowany do poziomów odpłatności określonych w pkt 1-3.¹⁵

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2023 roku ustalono na 3 490 PLN.¹⁶

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Tab. 2. Cena dapagliflozyny [redacted] uwzględniona w analizie.

Opak.	CZB, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	Koszt NFZ, PLN
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[redacted]

3 Strategia analityczna

W niniejszej analizie wykorzystano podejście analityczne identyczne, jak w analizie ekonomicznej złożonej w listopadzie 2021 r. dla dapagliflozyny we wskazaniu przewlekła choroba nerek z warunkiem albuminurii ≥ 200 mg/g, która została wówczas pozytywnie zweryfikowana przez Analityków AOTMIT i stanowiła podstawę wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla dapagliflozyny w leczeniu PChN.¹¹

W analizie kosztów-użyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model dostarczony przez producenta leku - AstraZeneca. Pierwotnie model został wykonany przez

Model został następnie adaptowany do warunków polskich.

Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów poszczególnych stanów zdrowia, kosztów zdarzeń, a także kosztów leczenia działań niepożądanych. Ponadto, wartości użyteczności uzyskane w badaniu DAPA-CKD przeliczono z użyciem polskiego zestawu wartości użyteczności wg Golicki 2019²⁸ oraz uwzględniono w modelu polskie tablice trwania życia.²²

4 Perspektywa

Zgodnie z rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:

- z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.¹⁰

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) analizę należy wykonać z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (perspektywa płatnika publicznego) oraz z łącznej perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców przy uwzględnieniu współpłacenia za technologie medyczne (łączna perspektywa płatnika publicznego i świadczeniobiorców).⁹

Ponieważ dapagliflozyna jest już refundowana i chory ponosi część kosztów leczenia (odpłatność 30%), w analizie uwzględniono zarówno perspektywę płatnika publicznego, jak i perspektywę wspólną, tj. płatnika i chorego.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, szczególnie istotne z punktu widzenia płatnika. W analizie 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.

5 Horyzont czasowy

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT; wersja 3.0) „Horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. Powinien on być taki sam dla pomiaru kosztów i wyników zdrowotnych [...] W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni”.⁹

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

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

6 Technika analityczna

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

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

7 Model

Poniżej przedstawiono szczegółowy opis modelu wykorzystanego do ekonomicznej oceny stosowania dapagliflozyny (dodanej do leczenia standardowego) w porównaniu ze stosowaniem placebo (kontynuacji dotychczasowej terapii) w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W modelu wykorzystano dane z badania DAPA-CKD¹² oraz uzupełniająco - dane z badania DECLARE-TIMI 58¹⁷. Uzupełniające wykorzystanie badania DECLARE-TIMI 58 wynika z potrzeby oszacowania wyników ekonomicznych w populacji chorych poza kryteriami włączenia do badania DAPA-CKD (pacjenci z niższym ACR, tj. 30-200 mg/g).

Badanie DAPA-CKD

Badanie DAPA-CKD jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem, do którego rekrutowano pacjentów z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² oraz ze wskaźnikiem albumina/kreatynina w moczu (ACR) 200-5000 mg/g, leczonych inhibitorami konwertazy angiotensyny lub blokerami receptora II angiotensyny w stanie choroby stabilnej. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe stanowiły:

- pierwszorzędowy punkt końcowy:
 - złożony sercowo-nerkowy punkt końcowy: trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- drugorzędowe punkty końcowe:
 - złożony nerkowy punkt końcowy: trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
 - hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej.

Badanie DECLARE-TIMI 58

Badanie DECLARE-TIMI 58 (DECLARE) jest randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową o etiologii miażdżycowej w wieku 40 lat i starszych. Pierwszo- i drugorzędowe cele badania stanowiły:

- cel pierwszorzędowy:
 - złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny,
 - złożony punkt końcowy - zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- cel drugorzędowy:

- o złożony „sercowo-nerkowy” punkt końcowy zdefiniowany jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- o złożony „nerkowy” punkt końcowy zdefiniowany jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Kryterium włączenia do badania nie stanowiła rozpoznana przewlekła choroba nerek. Do badania włączono chorych z klirensem kreatyniny $> 60 \text{ ml/min}$ niezależnie od albuminurii.

7.1 Opis modelu

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

Obecny model opiera się na wcześniej analizowanym przez AOTMIT modelu ekonomicznym dla dapagliflozyny stosowanej w przewlekłej chorobie nerek.¹¹

7.2 Uzasadnienie podejścia analitycznego

Celem analizy ekonomicznej jest ocena efektywności kosztowej stosowania dapagliflozyny w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ i ACR $\geq 30 \text{ mg/g}$ (niezależnie od współwystępowania cukrzycy typu 2). Interwencja i komparator są spójne z danymi z badania DAPA-CKD¹² i DECLARE-TIMI 58¹⁷ w postaci odpowiednio dapagliflozyny w dawce 10 mg dodanej do leczenia standardowego oraz placebo dodanego do leczenia standardowego. Badane efekty zdrowotne obejmują zgony ze wszystkich przyczyn, progresję PChN w zakresie wartości eGFR i epizody hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

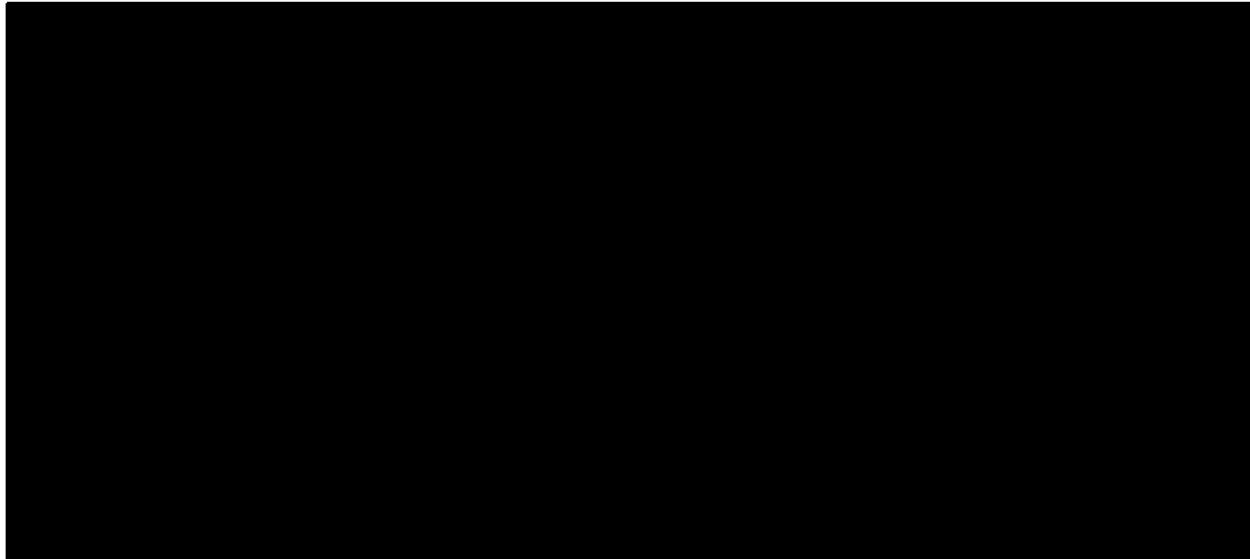
W zakresie docelowej populacji, dane z badania DAPA-CKD¹² dotyczą pacjentów z oraz bez cukrzycy typu 2, w wyższych kategoriach przewlekłej choroby nerek (niższe poziomy eGFR) oraz z podwyższonym ACR. Badanie DECLARE-TIMI 58¹⁷ obejmowało pacjentów z T2DM, wyższym poziomem eGFR oraz niższym poziomem ACR (Ryc. 13).

Badanie DECLARE-TIMI 58¹⁷ nie obejmowało diagnozy PChN jako kryterium włączenia, dlatego populacja obejmuje zarówno pacjentów, których uznano by za chorych z PChN, jak i tych, u których nie stwierdzono by PChN. W oparciu o dostępne dane pacjentów, w populacji badania DECLARE-TIMI 58 można zidentyfikować podgrupę, u której postawiono by rozpoznanie PChN zgodnie z kryteriami klinicznymi, a którą w niniejszym opracowaniu nazwano „populacją DECLARE-CKD”.

Ze względu na brak odrębnego zestawu danych (DAPA-CKD lub DECLARE-CKD) składającego się z danych określających efekty zdrowotne dla wszystkich zdefiniowanych wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym pacjentów, wymagane było nowe podejście, zmodyfikowane względem stosowanego w modelu DAPA-CKD. Nowe podejście wynikało z potrzeby uzupełnienia luk w danych, przy uwzględnieniu dostępnych danych (patrz rozdz. 8.5).

W związku z powyższym, wykorzystano zbiorcze dane z badania klinicznego DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD”, aby zaadresować kwestie dotyczące szerszej populacji w porównaniu z populacją reprezentowaną osobno w każdym badaniu.

Ryc. 13. Podstawowe rozkłady populacji pacjentów w badaniu DAPA-CKD i subpopulacji z badania DECLARE - DECLARE-CKD.



Śłupki reprezentują proporcje, podczas gdy nalożone na nie liczby reprezentują liczebność pacjentów w każdej kategorii. CKD1 = eGFR \geq 90 ml/min/1,73², CKD2 = eGFR \geq 60 do <90 ml/min/1,73², CKD3a = eGFR \geq 45 do <60 ml/min/1,73², CKD3b = eGFR \geq 30 do <45 ml/min/1,73², CKD4 = eGFR \geq 15 do <30 ml/min/1,73², CKD5 = eGFR <15 ml/min/1,73². Kategorie UACR: A1 = <30 mg/g, A2 = 30 do 300 mg/g, A3 = >300 mg/g.

CKD - przewlekła choroba nerek; eGFR - szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; T2DM - cukrzyca typu 2; UACR - stosunek albuminy do kreatyniny w moczu.

W modelu próg ACR zdefiniowano zgodnie ze stanem początkowym: pacjenci z ACR powyżej 200 mg/g (ACR \geq 200 mg/g, podwyższony ACR) i poniżej tego progu (ACR 30-200 mg/g, niski ACR). Wartość graniczną 200 mg/g przyjęto zgodnie z punktem odcięcia w badaniu DAPA-CKD.

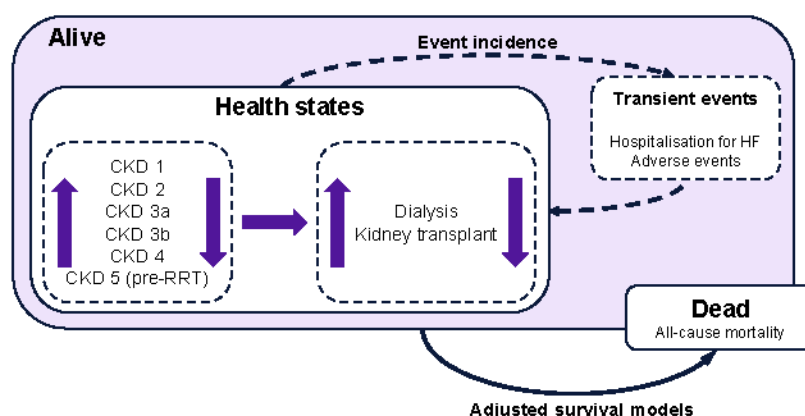
7.3 Struktura modelu

Wykorzystany model jest modelem Markowa (Ryc. 14).

Progresja choroby modelowana jest za pomocą przejść między odrębnymi stanami zdrowia zdefiniowanymi stadiami CKD (określonymi laboratoryjnie wartościami klinicznymi eGFR) oraz terapią nerkozastępczą o specyficznych dla stanów spadkach użyteczności i efektach zdrowotnych. Model wychwytuje wystąpienia zdarzeń HHF za pomocą uogólnionego równania estymującego (GEE) i odsetków zdarzeń niepożądanych przez kalkulację średniej częstości występowania. Stany zdrowia opisujące te zdarzenia uznano za przemijające, co oznacza, że pacjenci pozostają w nich przez 1 cykl, w którym generują dodatkowy koszt związany ze zdarzeniem i spadek użyteczności.

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

Ryc. 14. Struktura modelu.



*CKD stage - stadium przewlekłej choroby nerek; HF - niewydolność serca; RRT - leczenie nerkozastępcze.

(alive - żywi, health states - stany zdrowia, pre-RRT - przed leczeniem nerkozastępczym, dialysis - dializa, kidney transplant - przeszczep nerki, event incidence - wystąpienie zdarzenia, transient event - zdarzenia przemijające, hospitalisation for HF - hospitalizacja z powodu HF, adverse events - zdarzenia niepożądane, adjusted survival models - skorygowane modele przeżycia, dead - zgon, all-cause mortality - śmiertelność z dowolnej przyczyny)

Pacjenci mają określone prawdopodobieństwo przerwania leczenia dapagliflozyną na każdy cykl z powodu nietolerancji lub z innych przyczyn. U pacjentów przerywających leczenie dapagliflozyną częstość zdarzeń jest taka sama, jak u pacjentów otrzymujących placebo, a ponoszone koszty związane są jedynie ze stosowaniem terapii standardowej. Założono, że pacjenci przerywają leczenie dapagliflozyną w sytuacji przeszczepienia nerki.

7.4 Definiowanie stadium PChN w modelu

Struktura modelu obejmuje możliwość przejścia do wyższego (pogorszenie) lub niższego (poprawa) stadium PChN. Należy podkreślić, że opisywane stadia PChN stanowią oznaczenie kategorii eGFR i nie odpowiadają klinicznym definicjom stadiów PChN. Dane z badań klinicznych zastosowane w modelu (DAPA-CKD, DECLARE-TIMI 58) nie obejmują diagnoz stadium PChN podczas wizyt miesięcznych lub w ramach badania, które obejmowałyby więcej niż pojedynczy pomiar eGFR. Stąd przypisywanie do kategorii stadium PChN odbywa się w oparciu o wartości laboratoryjne i obliczany eGFR. Możliwe są miesięczne wahania poziomu eGFR, które są widoczne w modelu jako przejścia między stadiami PChN.

W dłuższej perspektywie takie zmiany zaobserwowano również w praktyce klinicznej.¹⁸ Przeprowadzono badanie prospektywne (rekrutacja w latach 2008-2010) z 5-letnim okresem obserwacji dorosłych pacjentów w Anglii (N=1 822) w 3 stadium PChN (minimum dwa potwierdzone odczyty eGFR 30-60 ml/min/1,73 m²) przed włączeniem do badania. Zebrano wyniki pacjentów, w tym w zakresie ewolucji choroby, śmiertelności i dane dotyczące śmiertelności ogólnej. Wśród pacjentów z kompletną obserwacją zaobserwowano oznaki remisji klinicznej. Autorzy zdefiniowali remisję jako kolejny pomiar eGFR > 60 ml/min/1,73 m² (tj. w stadium 2 PChN lub wyższym) na dowolnej wizycie w ramach badania pacjenta spełniającego wcześniej kryteria diagnostyczne KDIGO dla PChN.

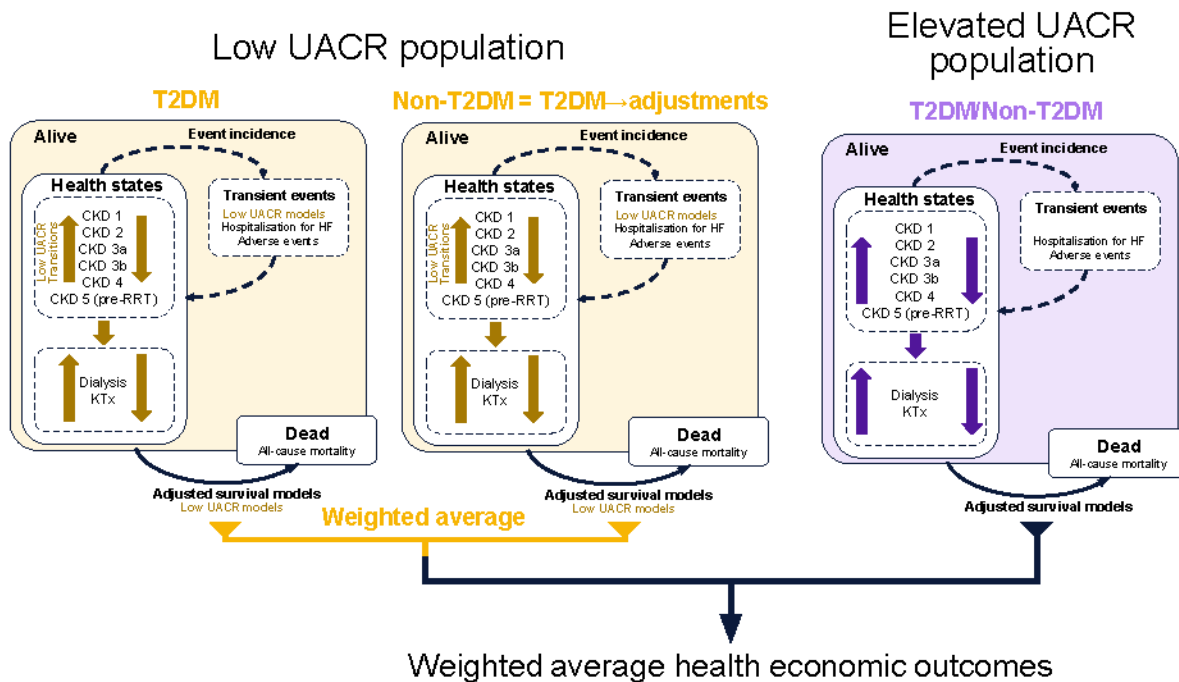
7.5 Stratyfikacja według albuminurii

Zgodnie ze wskazanym prognozą ACR efekty zdrowotne są rozpatrywane oddzielnie dla pacjentów z podwyższonym ACR (≥ 200 mg/g) i z niskim ACR (30-200 mg/g). Wyniki są łączone w celu oszacowania wyników dla szerokiej populacji PChN.

W przypadku grupy z podwyższonym ACR populacja ta jest najbardziej zbliżona do populacji w badaniu DAPA-CKD, a wyniki dla tej grupy można modelować bez szczególnego uwzględniania współwystępowania cukrzycy. Wyniki dla grupy o niskim ACR są obliczane oddzielnie, aby uwzględnić różne metody szacowania skutków współwystępowania cukrzycy.

Ryzyko dla zdarzeń i przeżycia różni się w populacji o niskim ACR (w porównaniu do populacji z podwyższonym ACR), dlatego przeprowadzono nowe obliczenia ryzyka dla tej grupy. Populację o niskim ACR analizowano zgodnie z założeniem, że wszyscy pacjenci mają cukrzycę typu 2 („populacja DECLARE-CKD”). W przypadku oceny populacji z niskim ACR i bez cukrzycy typu 2 zastosowano odpowiednie współczynniki korygujące. Wyniki te są następnie łączone poprzez ważone uśrednienie wejściowego odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 i wyniku przypisanego do ogólnego niskiego oszacowanego poziomu ACR. W kolejnym kroku ekonomiczne efekty zdrowotne (lata życia, QALY, koszty) są łączone za pomocą innej średniej ważonej zgodnie z wejściowym odsetkiem pacjentów z niskim i podwyższonym ACR, w celu uzyskania ostatecznego całkowitego wyniku (Ryc. 15).

Ryc. 15. Schemat modelowania w celu oszacowania efektów w szerokiej populacji CKD.



CKD - przewlekła choroba nerek; KTx - przeszczep nerki; T2DM - cukrzyca typu 2; ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

7.6 Podejście do modelowania

Model inicjuje proces Markowa w VBA w celu uchwycenia progresji pacjentów za pomocą każdego ze stanów zdrowia. Przejścia między stanami zdrowia są modelowane w oparciu o zmienne w czasie prawdopodobieństwa przejść, które oszacowano na podstawie skorygowanych krzywych przeżycia opisujących częstość zgonów niezależnie od przyczyny oraz uogólnionych równań estymujących (GEE) szacujących częstość hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

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

Zgodnie z charakterystyką populacji wejściowej do badania DAPA-CKD i DECLARE-TIMI 58, pacjenci mogą być rozmieszczeni we wszystkich dostępnych stanach zdrowia w momencie rozpoczęcia modelowania. Po utworzeniu jednostkowych tabel wynikowych model zwraca sumaryczne wyniki, tj. odsetki chorych w danym stanie zdrowia, częstość występowania zdarzeń, koszty oraz lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Podejście do modelowania danych dotyczących przeżycia jest zgodne z metodami zalecanymi przez *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do analizy danych dotyczących przeżycia wraz z badaniami klinicznymi. Głównym uzasadnieniem dopasowania parametrycznej krzywej zamiast bezpośredniego wykorzystania danych z krzywej Kaplana-Meiera jest umożliwienie ekstrapolacji poza okres obserwacji w badaniu. Proces dopasowywania i wyboru równania przeżycia był zgodny z opublikowanymi wytycznymi.^{19,20} Analizowano standardowe parametryczne funkcje przeżycia: wykładniczy, Weibulla, log-logistyczny, log-normalny, Gompertza, gamma oraz uogólniony gamma (patrz tabela poniżej).

Funkcje przeżycia oceniano pod względem dopasowania w trakcie badania za pomocą kryterium informacyjnego Akaike (ang. *Akaike's Information Criterion*). Z powodu braku zbieżności dopasowania parametrycznego, rozkład uogólniony gamma nie został włączony do analizy.

Tab. 3. Parametryczne równania przeżycia.

Rozkład	Funkcja przeżycia	Parametr		
Wykładniczy	$e^{-\lambda t}$	lambda	-	-
Weibulla	$e^{-\left(\frac{t}{\lambda}\right)^k}$	kształtu	skali	-
Log-logistyczny	$\frac{1}{1 + \left(\frac{t}{\alpha}\right)^\beta}$	kształtu	skali	-
log-normalny	$\frac{1}{2} - \frac{1}{2} \operatorname{erf}\left(\frac{\ln t - \mu}{\sqrt{2}\sigma}\right)$	średnia (mu)	odchylenie standardowe (SD)	-
Gompertza	$e^{\frac{\lambda}{\sigma}(1-e^{\theta t})}$	kształtu	skali	-
Gamma	$f(t; \alpha, \beta) = \frac{\beta^\alpha t^{\alpha-1} e^{-\beta t}}{\Gamma(\alpha)}$	kształtu	lambda	-

	$S(t; \alpha, \beta) = 1 - \gamma(\alpha, \beta t) / \Gamma(\alpha)$ gdzie α jest parametrem kształtu, β jest parametrem lambda, $\Gamma(x)$ jest funkcją gamma, $\gamma(a, b)$ jest dolną niekompletną funkcją gamma			
Uogólniony gamma	$1 - \Gamma_{(\lambda t)}(\rho)$ gdzie, $\Gamma_{(\lambda t)}(\rho) = \frac{1}{\Gamma(\rho)} \int_0^{\lambda t} u^{\rho-1} e^{-u} du$ jest niekompletną funkcją gamma	mu	sigma	Q

7.7 Założenia modelu

Prezentowany model ma na celu uzupełnienie brakujących danych dla pacjentów z niskim UACR <200 mg/g, którzy nie byli włączani do badania DAPA-CKD. Ze względu na brak specyficznych danych klinicznych konieczne jest przyjęcie założeń.

7.7.1 Dane z badania DAPA-CKD i DECLARE TIMI 58 mogą być połączone

Obydwa badania kliniczne były rozbieżne w zakresie punktów końcowych: w DAPA-CKD koncentrowano się na wynikach istotnych dla aktywności nerek, natomiast w DECLARE-TIMI 58 koncentrowano się na sercowo-naczyniowych punktach końcowych. Ponadto, badania charakteryzowały się innymi kryteriami włączenia i wykluczenia oraz minimalną zbieżnością w zakresie rekrutowanych pacjentów.

W celu zaadresowania tych różnic, populację z badania DECLARE ograniczono do pacjentów z PChN („populacja DECLARE-CKD”). Założono, że ta podgrupa z badania DECLARE uzasadnia użycie danych z dwóch badań w tej samej analizie przez połączenie w jeden zestaw danych.

7.7.2 Efekty zdrowotne u pacjentów z podwyższonym ACR można oszacować z użyciem danych z badania DAPA-CKD

Kryteria badania DAPA-CKD przewidywały, że włączani będą jedynie pacjenci z wyjściowym ACR powyżej 200 mg/g. Do badania DECLARE-TIMI 58 mogli być włączeni pacjenci z dowolnym poziomem ACR. Po analizie danych wykazano, że u większości pacjentów poziom ACR był niski. Założono, że w obecnym podejściu do modelowania, wyniki można liniowo łączyć od populacji o podwyższonym ACR z wynikami z populacji o niskim ACR (gdzie wyniki są określane za pomocą innej metodologii ze względu na brak możliwości do stratyfikowania subpopulacji chorych z cukrzycą i bez cukrzycy).

7.7.3 Wpływ statusu cukrzycowego na efekty zdrowotne jest oszacowany na podstawie danych z badania DAPA-CKD

W badaniu DAPA-CKD raportowano efekty zdrowotne dla pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Ponieważ badanie DAPA-CKD obejmowało głównie pacjentów z podwyższonym ACR, pochodzące z niego dane można wykorzystać bezpośrednio do modelowania efektów zdrowotnych dla pacjentów z podwyższonym ACR, zarówno u chorych z cukrzycą jak i bez cukrzycy. Oszacowania te uznano za odpowiednie dla wszystkich modelowanych pacjentów z podwyższonym ACR, w tym pacjentów z badania DECLARE.

W przypadku pacjentów z niskim ACR przyjęto inne podejście. Relację częstości występowania zdarzeń u pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy oszacowano na podstawie danych z badania DAPA-CKD (niezależnie od ramienia leczenia). Modelowanie częstości zdarzeń przy użyciu rozkładu Poissona, jako funkcji poziomu ACR, umożliwia ekstrapolację wyników na populację chorych z niskim ACR. Przyjęto, że szacowany związek między chorymi z cukrzycą i bez cukrzycy będzie utrzymany w obszarze o niskim ACR. Założenie to jest konieczne do przekształcenia wyników w populacji z cukrzycą (znana wartość) do populacji z niskim ACR bez cukrzycy (nieznana wartość).

7.7.4 Zgony z dowolnej przyczyny są modelowane w oparciu o równania skorygowane

Wyniki dotyczące przeżycia są analizowane w kontekście ramienia leczenia i aktualizowanym w czasie statusie eGFR w procesie parametrycznego dostosowywania przeżycia. Nieskorygowane równania zakładałyby równe ryzyka wśród pacjentów, niezależnie od statusu eGFR, co jest niezgodne z obserwacjami klinicznymi i trafnością fasadową.

7.7.5 Ustawienia i parametry modelu

W niniejszej analizie uwzględniono jedynie wnioskowaną populację, tj. dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych dotychczas inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistami receptora angiotensyny (ARB) lub z przeciwwskazaniami do tego typu terapii. Na potrzeby modelu ekonomicznego albuminuria lub proteinuria została zdefiniowana jako ACR ≥ 30 mg/g, natomiast eGFR ze względu na ograniczenia opisane w ChPL domyślnie jest na poziomie 25- <60 ml/min/1,73 m².

Tab. 4. Ustawienia i parametry modelu.

Rozkład	Funkcja przeżycia
Typ analizy	<ul style="list-style-type: none"> • analiza podstawowa (analiza wartości średnich) • probabilistyczna analiza wrażliwości • deterministyczna analiza wrażliwości

Rozkład	Funkcja przeżycia
Subpopulacje	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z eGFR <60 ml/min/1,73 m² z albuminurią lub białkomoczem*
Długość cyklu	1 miesiąc
Horyzont czasowy analizy	dożywotni (maksymalnie 50 lat)
Charakterystyka subpopulacji	<p>Dane demograficzne dla każdej wybranej podgrupy populacji obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> charakterystykę pacjenta, charakterystykę kliniczną, historię medyczną.
Skuteczność	<p>Parametry skuteczności obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> wybór skorygowanych równań dla przeżycia całkowitego i hospitalizacji z powodu niewydolności serca wybór rozkładu modelu dla przeżycia całkowitego**, roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia, wybór przerwania leczenia pacjenta podczas dializy, wybór przerwania leczenia po 3 latach, przejścia między stopniami PChN, profil bezpieczeństwa.
Koszty	<p>Parametry kosztowe obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> roczne koszty zakupu leków, roczne koszty stanów zdrowia[^], koszty zdarzeń, koszty zdarzeń niepożądanych.
Użyteczność	<p>Użyteczności obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> użyteczności stanów zdrowia, zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniami, zmniejszenie użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi.
Wyniki analizy podstawowej	<p>W analizie podstawowej przedstawiono następujące wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> całkowite i inkrementalne lata życia, QALY, koszty bezpośrednie, koszty społeczne^{^^}, inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności, inkrementalny współczynnik kosztów efektywności, udział poszczególnych składowych kosztowych na pacjenta, udział poszczególnych składowych QALY na pacjenta, częstość występowania zdarzeń na kohortę 1000 pacjentów i związane z nią NNT, aby uniknąć jednego zdarzenia,
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości	<p>Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości są uśredniane ze wszystkich modelowanych iteracji i przedstawiane w tym samym formacie, co wyniki analizy podstawowej. Podczas przeprowadzania analizy dostępnych jest kilka dodatkowych danych:</p> <ul style="list-style-type: none"> wykres rozrzutu, krzywa akceptowalności, wykres konwergencji ICER.
Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości	<p>Koszty całkowite i inkrementalne, QALY i lata życia są zestawiane w tabelach i na wykresach typu tornado z podsumowaniem wyników ICER (koszt/QALY).</p>

* eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g; ** Rozkłady: wykładniczy, Weibull, Gomperta, lognormalny, log-logistyczny, gamma; [^] Pacjenci w stanie zdrowia po przeszczepie otrzymują jedynie początkowy koszt przeszczepu; ^{^^} W niniejszej analizie nie uwzględniono kosztów społecznych.

8 Dane wejściowe do modelu

8.1 Źródła danych

Żaden zestaw danych z jednego badania klinicznego nie zawiera wszystkich niezbędnych danych do określenia korzyści klinicznych leczenia dapagliflozyną w szerokiej populacji pacjentów z PChN, tj. z ACR ≥ 30 mg/g.

Badania DAPA-CKD i DECLARE zidentyfikowano jako te, na podstawie których jest możliwe szacowanie wyników dla populacji z PChN. Badanie DAPA-CKD obejmuje pacjentów z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥ 200 mg/g, ale nie dostarcza danych dotyczących pacjentów z niskim ACR, tj. 30-199 mg/g - brakujące dane dla populacji o niższym ACR wprowadzono z badania DECLARE.

W badaniach DAPA-CKD i DECLARE stosowano różne kryteria włączenia i wykluczenia (zwłaszcza kryteria ACR/eGFR w badaniu DAPA-CKD i czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz status T2DM w badaniu DECLARE). Aby częściowo zaadresować kwestie tych różnic i zachować zastosowanie analizy do populacji z PChN, populację badania DECLARE ograniczono do pacjentów o cechach klinicznych spójnych z PChN zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi dotyczącymi leczenia. Ograniczenie populacji jest zgodne z wytycznymi praktyki klinicznej *Kidney Disease - Improving Global Outcomes* (KDIGO), określającymi zakresy ACR i eGFR wskazujące na kategorię ryzyka CKD (Ryc. 16).[†] Pacjenci z niskim ryzykiem (zielone komórki w siatce KDIGO) zostali wykluczeni (pacjenci zarówno z UACR < 30 mg/g, jak i eGFR > 60 ml/min/1,73 m²). Pozostała podgrupa została zdefiniowana jako „populacja DECLARE-CKD” i przyjęta do dalszej analizy.

[†] Dostęp: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

Ryc. 16. Rokowanie i czynniki ryzyka w przewlekłej chorobie nerek wg KDIGO.

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria category

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

8.2 Charakterystyka początkowa chorych

Zgodnie z założeniami dane z badania DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD” wykorzystano w jednym modelu ekonomicznym. Analizowano dwa możliwe podejścia analityczne.

W pierwszym, zestawy danych pozostały rozdzielone przy zachowaniu wcześniej opracowanej wersji modelu DAPA-CKD i opracowaniu nowych równań dla populacji z niskim ACR na podstawie „populacji DECLARE-CKD”. W drugim, możliwe jest połączenie dwóch zestawów danych po odpowiednim ujednoczeniu definicji parametrów (łącznie z definicją punktów końcowych, jednostek klinicznych pomiarów laboratoryjnych, stworzeniem kategorii zmiennych na podstawie historii choroby) z obu badań, aby zapewnić ich porównywalność. Podejście to obejmuje opracowanie jednego zbioru dla przeżycia i równań HHF (prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia CKD).

Charakterystykę podstawową dla dostępnych zbiorów danych przedstawiono w aneksie 19.3. Wyniki dla „populacji DECLARE-CKD” różnią się od wyników dla całej populacji DECLARE-TIMI 58, ponieważ ogólna populacja obejmowała pacjentów niezależnie od PChN - wybrane dane dotyczą [redacted] pacjentów i stanowią [redacted] pierwotnej populacji badania. W ujednoczonej grupie [redacted] pacjentów ma cukrzycę typu 2, ze względu na 100% częstość występowania cukrzycy w „populacji DECLARE-CKD”. Z powodu braku równowagi między pacjentami z i bez T2DM, status T2DM został wykluczony jako zmienna w modelowaniu przeżycia i epizodów HHF. Wpływ współwystępowania cukrzycy (u pacjentów z niskim ACR i bez cukrzycy) jest szacowany przy użyciu modeli na podstawie danych z badania DAPA-CKD, w których można porównać pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy.

Parametry demograficzne dla modelu analizy podstawowej przedstawiono w Tab. 5. Charakterystykę wyjściową opracowano tworząc podzestawy z ujednoliconego zestawu danych osobno dla pacjentów z niskim i podwyższonym ACR. Wyjątkową sytuację stanowi odsetek pacjentów z cukrzycą w populacji o niskim ACR, w dużym stopniu reprezentowanych przez dane dla „populacji DECLARE-CKD” - oszacowania statusu cukrzycowego w tej populacji były wyższe, niż można by oczekiwać w praktyce klinicznej. Odsetek ten nie wpływa bezpośrednio na prognozowane zdarzenia HHF lub przeżycie, ponieważ zmienną dotyczącą występowania cukrzycy wykluczono z modeli regresji, ale będzie miał znaczenie w całkowitym oszacowaniu dla populacji z niskim ACR. Zgodnie z założeniami, w populacji z niskim ACR model działa przy założeniu 100% populacji z cukrzycą (aby zapewnić dopasowanie do rzeczywistych danych z badania), a następnie przy założeniu 0% populacji z cukrzycą przy zastosowaniu czynników korygujących (Roz. 8.5). Wyniki są następnie łączone liniowo w celu wygenerowania całkowitego oszacowania.

W Tab. 5 przedstawiano charakterystykę początkową chorych dla subpopulacji z podwyższonym poziomem ACR (≥ 200 mg/g) i niskim poziomem ACR (30-200 mg/g).

Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa w modelu w zależności od wskaźnika ACR.

Parametr	Podwyższony poziom ACR (≥ 200 mg/g)	Niski poziom ACR (30-200 mg/g)
Charakterystyka pacjentów - średnia (SE)		
Wiek (w latach)	████████	████████
Kobiety	████████	████████
BMI (kg/m ²)	████████	████████
Rasa: biała	████████	████████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	████████	████████
Rasa: inna	████████	████████
Palacze	████████	████████
Charakterystyka kliniczna - średnia(SE)		
CKD 1	████████	████████
CKD 2	████████	████████
CKD 3a	████████	████████
CKD 3b	████████	████████
CKD 4	████████	████████
CKD 5 (przed-RRT)	████████	████████
Dializa	████████	████████
Przeszczep	████████	████████
UACR: 30-300 mg/g	████████	████████
UACR: ≥ 300 mg/g	████████	████████
Cukrzyca typu 2*	████████	████████

Parametr	Podwyższony poziom ACR (≥200 mg/g)	Niski poziom ACR (30-200 mg/g)
Kłębuszkowe zapalenie nerek	██████	██████
ACE	██████	██████
ARB	██████	██████
MRA	██████	██████
Leki moczopędne	██████	██████
Potas	██████	██████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████	██████
Hemoglobina	██████	██████
Historia choroby - średnia (SE)		
Wcześniejsza HF	██████	██████
Wcześniejsze MI	██████	██████
Wcześniejszy udar	██████	██████

* Odsetek chorych z cukrzycą w grupie z niskim ACR oszacowano na podstawie prognoz statusu cukrzycowego z badania DAPA-CKD. ACE: enzym konwertujący angiotensynę; ARB: blokery receptora angiotensynowego; BMI: wskaźnik masy ciała; CKD: przewlekła choroba nerek; HF: niewydolność serca; MI: zawał mięśnia sercowego; MRA: antagoniści receptora aldosteronowego; RRT: terapia nerkozastępcza; SE: błąd standardowy; UACR: wskaźnik albumina/kreatynina

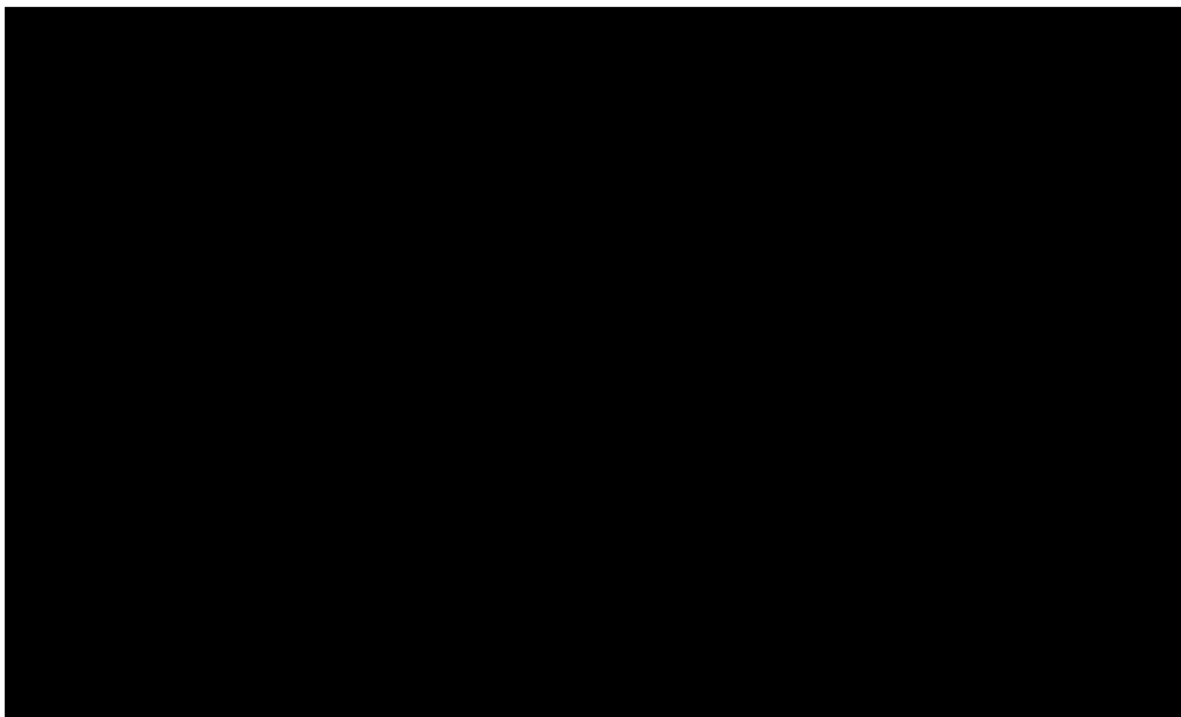
Wartości przedstawione jako 0,0 mogą być nieprecyzyjne ze względu na zaokrąglenie, niemniej model uwzględnia pomiar niepewności do dodatkowego miejsca dziesiętnego.

8.3 Analiza przeżycia

Przeżycie całkowite oceniano w trzech dostępnych zestawach danych (DAPA-CKD, DECLARE-CKD i ujednolicony zestaw).

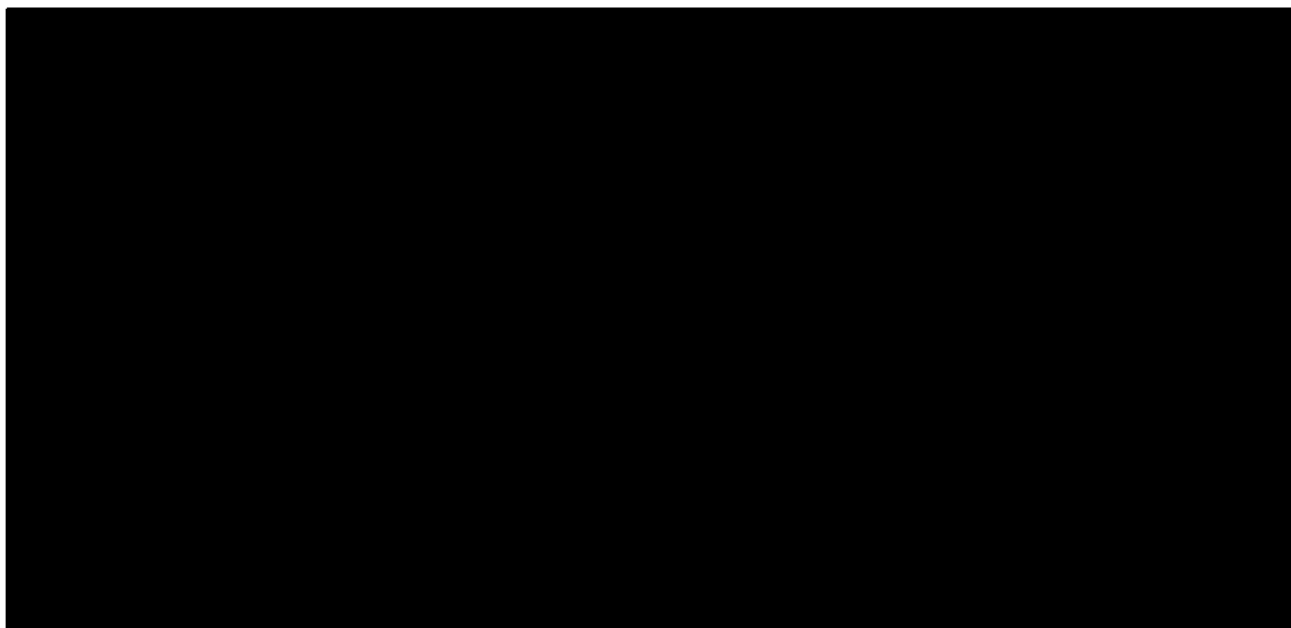
Dane Kaplana-Meiera zostały nałożone na parametryczne prognozy przeżycia przy użyciu rozkładu Gompertza, który został uznany za najbardziej odpowiedni na podstawie analiz DAPA-CKD,¹¹ jednak wymodelowane w ten sposób przeżycie całkowite nie było spójne z oczekiwaniami klinicznymi - patrz rysunek poniżej.

Ryc. 17. Przeżycie całkowite w badaniu klinicznym DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD” (linia ciągła - dane Kaplana-Meiera z badania; linia przerywana - rozkład Gompertza).



Dane Kaplana-Meiera przedstawiono jako linie ciągłe, podczas gdy dane korygowane parametrycznie za pomocą rozkładu Gompertza - jako linie przerywane. Wyniki wskazują, że prognozowane przeżycie w oparciu o „populację DECLARE-CKD” jest krótsze w porównaniu z populacją DAPA-CKD. Ta obserwacja nie spełnia klinicznej trafności fasadowej, ponieważ populacja DAPA-CKD składała się z pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą nerek w porównaniu z pacjentami z „populacji DECLARE-CKD”. Choć „populacja DECLARE-CKD” składała się w 100% z pacjentów z cukrzycą, w dalszym ciągu nie oczekuje się, że odsetek [redacted] pacjentów z DAPA-CKD bez cukrzycy byłby wystarczający, aby wyjaśnić obserwowany wzrost mediany przeżycia wynoszący [redacted]. Możliwość tę oceniono przez porównanie przeżycia między ramionami leczenia i placebo w „populacji DECLARE-CKD” i populacji całkowitej badania DAPA-CKD oraz podgrupie DAPA-CKD jedynie z pacjentami z cukrzycą (Ryc. 18). Przeżycie w podgrupie DAPA-CKD z cukrzycą w porównaniu z przeżyciem całkowitym w badaniu DAPA-CKD wykazuje oczekiwany spadek przeżycia. W porównaniu z „populacją DECLARE-CKD”, która również składa się wyłącznie z pacjentów z cukrzycą, przeżycie w grupie DAPA-CKD z cukrzycą jest w dalszym ciągu dłuższe, co wskazuje, że samo uwzględnienie cukrzycy było niewystarczające do wyjaśnienia zwiększonego szacowanego przeżycia parametrycznego na podstawie DAPA-CKD, jako populacji z bardziej zaawansowaną chorobą nerek niż „populacja DECLARE-CKD”.

Ryc. 18. Porównanie przeżycia między placebo a dapagliflozyną dla zestawów danych DECLARE-CKD oraz DAPA-CKD.



Dane przeżycia nałożono na prognozowane przeżycie dla pacjentów z CKD z albuminurią na podstawie opinii eksperta (romby i czarne linie odpowiadają 60% przedziałowi ufności).

Analiza danych wskazuje, że we wczesnej fazie (przed upływem 5 lat) punktowe oszacowania przeżycia, zgodnie z oczekiwaniami, są wyższe w „populacji DECLARE-CKD” vs DAPA-CKD. Niemniej parametr kształtu określony w wyniku dopasowywania rozkładu Gomperta (przyjęty w analizie ekonomicznej we wcześniej ocenianym wskazaniu refundacyjnym dla dapagliflozyny¹¹) skutkuje przewidywanym niższym przeżyciem po około 5 latach.

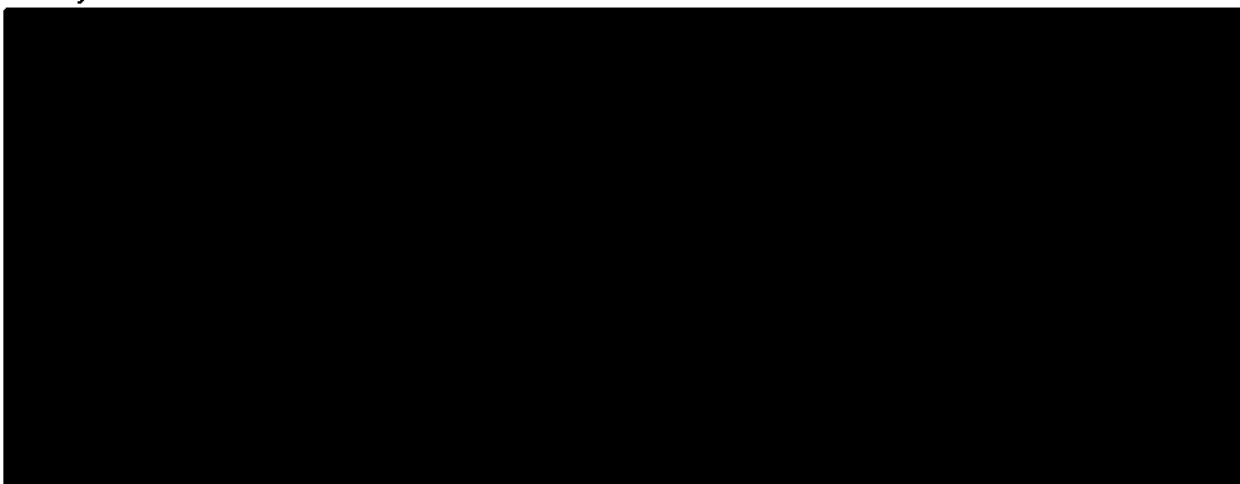
8.4 Ujednoczenie danych wejściowych do analizy

Ze względu na niespójności obserwowane podczas opracowywania danych DAPA-CKD i DECLARE-CKD osobno, zastosowano skorygowane podejście do połączenia danych z obydwu badań w jeden zestaw. Zgodnie z założeniem 7.7.1 można oczekiwać, że ograniczenie populacji DECLARE polegające na wykluczeniu pacjentów niespełniających kryteriów PChN częściowo zaadresuje kwestie różnic w kryteriach włączenia/wykluczenia w obu badaniach.

Obłożenie dla ujednoczonego zestawu danych przedstawiono na Ryc. 19, a podsumowanie charakterystyki wyjściowej w aneksie 19.3.

Ogólnie, ujednoczony zestaw obejmuje więcej zakresów eGFR (w oparciu o szacowane stadium PChN) i wartości ACR, niż którykolwiek z zestawów danych osobno. Mimo, że ujednoczony zestaw obejmuje zarówno pacjentów z T2DM, jak i bez T2DM, według przewidywań status T2DM nie stanowi istotnego predyktora efektów zdrowotnych. Przy braku danych dla pacjentów bez cukrzycy przy niskim poziomie ACR, wpływ cukrzycy dla tych pacjentów nie jest uchwycony bezpośrednio w danych klinicznych, ale może być oszacowany przy użyciu innych metod (patrz rozdz.8.5).

Ryc. 19 Obłożenie danych dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę - ujednolicony zestaw danych.



Śłupki reprezentują proporcje, podczas gdy nalożone na nie liczby reprezentują liczebność pacjentów w każdej kategorii. CKD1 = eGFR \geq 90 ml/min/1,73², CKD2 = eGFR \geq 60 do <90 ml/min/1,73², CKD3a = eGFR \geq 45 do <60 ml/min/1,73², CKD3b = eGFR \geq 30 do <45 ml/min/1,73², CKD4 = eGFR \geq 15 do <30 ml/min/1,73², CKD5 = eGFR <15 ml/min/1,73². Kategorie ACR: A1 = <30 mg/g, A2 = 30 do 300 mg/g, A3 = >300 mg/g.

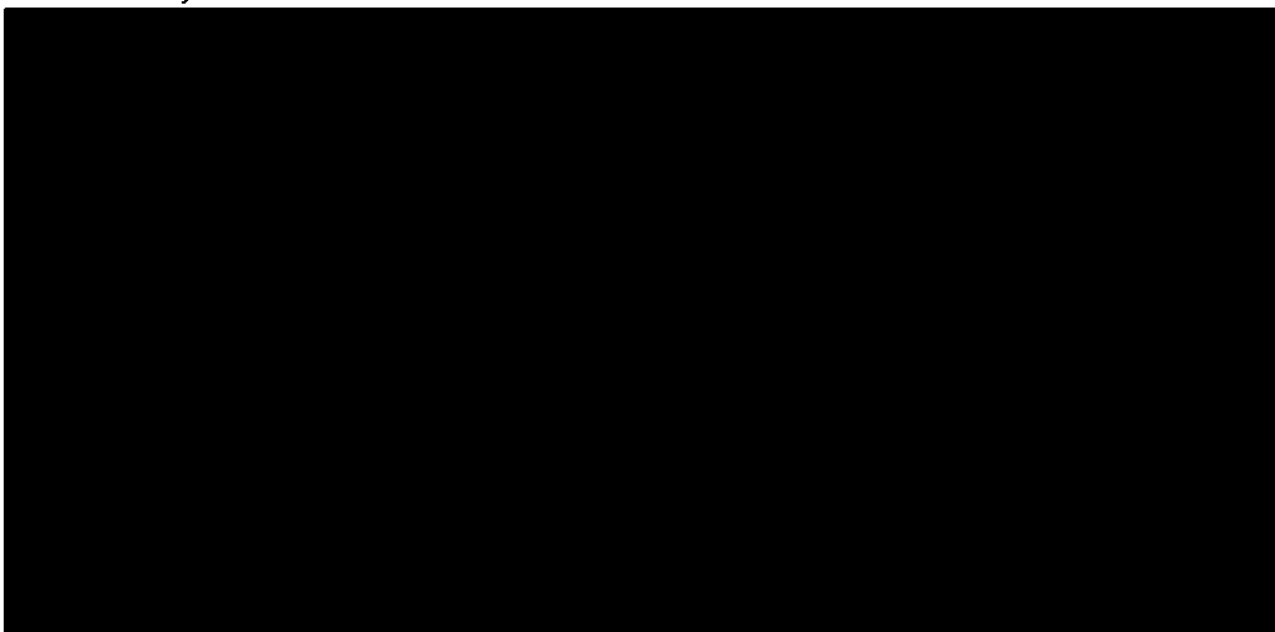
CKD - przewlekła choroba nerek; eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej; T2DM - cukrzyca typu 2; ACR - stosunek albuminy do kreatyny w moczu.

Dla ujednoliconego zestawu danych dostosowywano różne rozkłady parametryczne, aby ocenić dopasowanie prognoz przeżycia. W pierwszej kolejności generowano wyniki dla modelu zerowego dla ramion placebo i dapagliflozyny (jako porównanie referencyjne, Ryc. 20). Prognozy przeżycia nalożono na oszacowania eksperta, które wykazują wysoką zależność od modelowanego rozkładu przeżycia. Ograniczenie do ramienia leczenia okazało się niewystarczające do właściwego modelowania szacowanego przeżycia - prognozy przeżycia są dużo bardziej spójne wśród rozkładów z modelu skorygowanego względem charakterystyki pacjentów, włączając wiek, płeć, rasę i historię epizodów sercowo-naczyniowych. Pełna korekta uwzględnia również skorygowany czasem wpływ statusu eGFR pacjentów na śmiertelność - efektu, który zostałby utracony w przypadku zastosowania jedynie podstawowej charakterystyki pacjentów.

Dobór rozkładu był następnie oceniany poprzez porównanie wartości AIC (Tab. 6). Wyraźny spadek wartości AIC widoczny jest na kolejnych poziomach dopasowania: z modelu zerowego (referencyjnego) przez skorygowany jedynie leczeniem, do w pełni skorygowanego modelu dla każdego testowanego rozkładu. Należy zauważyć, że spośród wyjściowo testowanych rozkładów, rozkład regresji uogólnionej gamma nie cechuje się zbieżnością. Kolejne analizy są zorientowane na pozostałych 6 modeli. Ocena wyników dla skorygowanego w pełni modelu wykazała, że rozkład Gompertza charakteryzuje się najlepszym numerycznym dopasowaniem wg AIC, co jest spójne z rozkładem przyjętym w analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny we wcześniej ocenionym wskazaniu PChN.¹¹

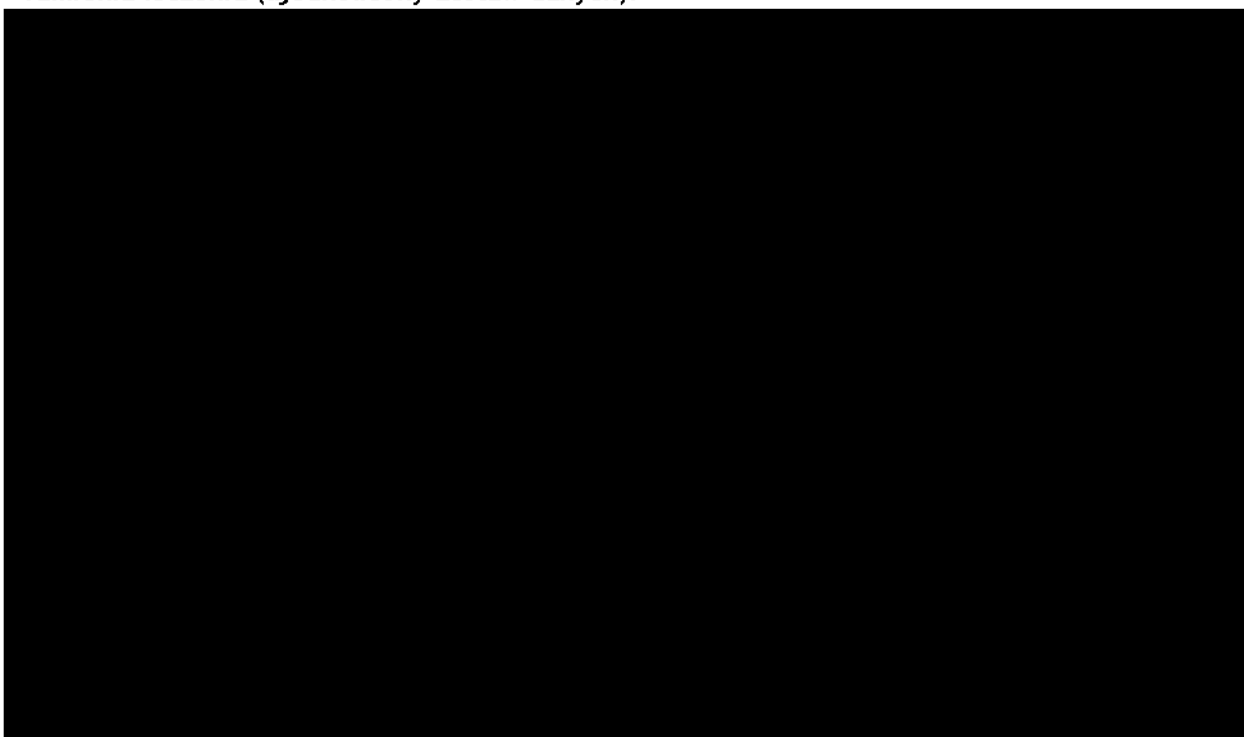
Wśród modeli o najwyższej ocenie wg AIC obserwuje się jednak niewielką różnicę i przy ocenie wyników modelu można je uznać za porównywalne. Zgodnie z kliniczną trafnością fasadową, rozkład Gompertza w tym zestawie danych nie daje wyników zgodnych z oczekiwaniami klinicznymi, ponieważ są one znacznie poniżej wyników eksperckich. **W związku z tym, że rozkłady o najwyższym wyniku są statystycznie porównywalne, jako najlepszą alternatywę wybrano rozkład Weibulla.**

Ryc. 20. Nieskorygowane modele parametryczne przeżycia całkowitego dla ujednoliconego zestawu danych.



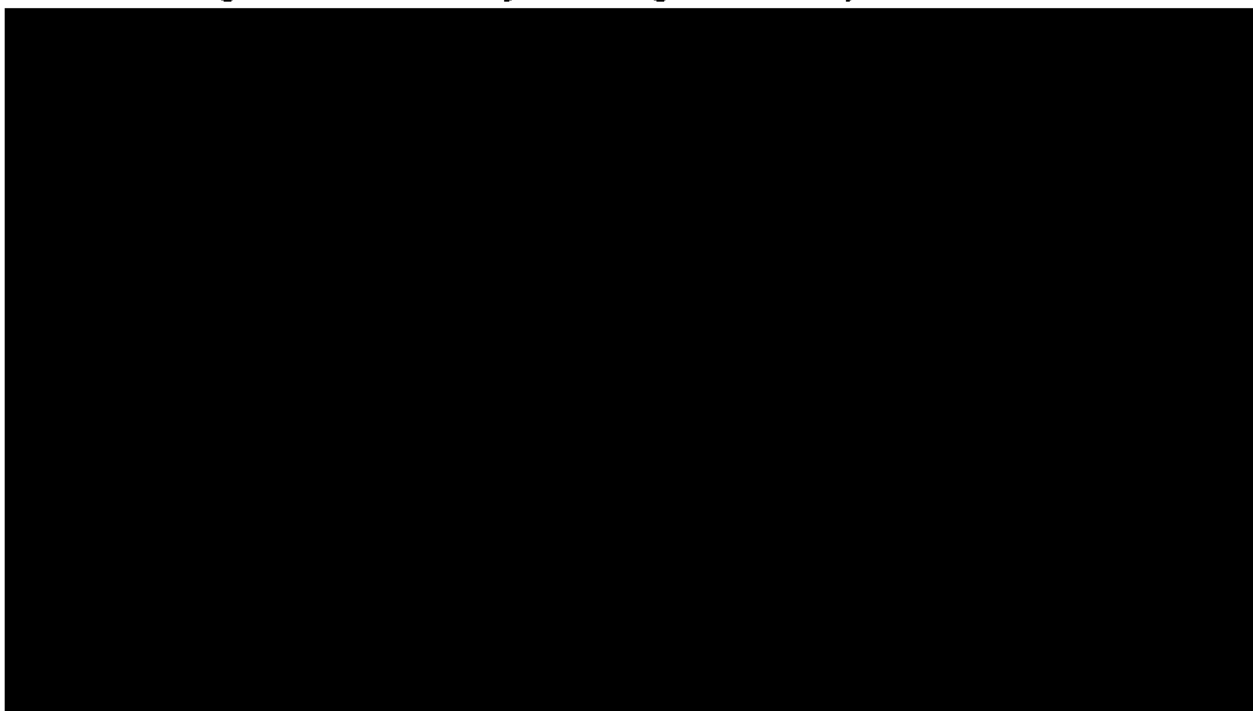
Przedstawione oszacowanie punktowe wskazuje na medianę (romb) i 80% przedział ufności raportowane w opracowaniu eksperta dla 10- i 20-letniego przeżycia wśród pacjentów z niezależną od dializ przewlekłą chorobą nerek z podwyższoną albuminurią.

Ryc. 21. Modele parametryczne dla przeżycia całkowitego skorygowane jedynie względem ramienia leczenia (ujednolicony zestaw danych).



Przedstawione oszacowanie punktowe wskazuje na medianę (romb) i 80% przedział ufności raportowane w opracowaniu eksperta dla 10- i 20-letniego przeżycia wśród pacjentów z niezależną od dializ przewlekłą chorobą nerek z podwyższoną albuminurią.

Ryc. 22. Całkowicie skorygowane modele parametryczne przeżycia przy uwzględnieniu zaktualizowanego w czasie eGFR dla ujednoliconego zestawu danych CKD.



Przedstawione oszacowanie punktowe wskazuje na medianę (romb) i 80% przedział ufności raportowane w opracowaniu eksperta dla 10- i 20-letniego przeżycia wśród pacjentów z niezależną od dializ przewlekłą chorobą nerek z podwyższoną albuminurią.

Tab. 6. Wyniki porównania dopasowywanych modeli wg kryterium AIC.

	Poziom skrygowania modeli			
Rozkład	██████████	██████	████	██████
Gompertza	██████	██████	██████	█
Weibulla	██████	██████	██████	█
Log-logistyczny	██████	██████	██████	█
Gamma	██████	██████	██████	█
Log-normalny	██████	██████	██████	████
Wykładniczy	██████	██████	██████	████

†Wykazano różnicę między w pełni skorygowanym modelem a rozkładem przy uzyskanej numerycznej minimalnej wartości AIC. Rozkłady w granicy 5 jednostek od minimum można uznać za ekwiwalentne, a inne metody uznane za różniące między nimi. AIC - kryterium informacyjne Akaikego; BIC - Bayesowski kryterium informacyjne.

8.5 Dane w populacji z niskim ACR

Dane z badań klinicznych w zakresie efektów zdrowotnych u pacjentów z PChN leczonych dapagliflozyną są nieliczne u pacjentów z niskim ACR i bez cukrzycy. Jedynie dane z badania DAPA-CKD zawierają efekty zdrowotne dla pacjentów niezależnie od cukrzycy, z czego jedynie █████ danych pochodzi od pacjentów z ACR < 200 mg/g. Większa baza danych dla pacjentów z ACR <200 mg/g jest dostępna w „populacji DECLARE-CKD” ale, jak opisano

wcześniej, są to jedynie pacjenci z cukrzycą. W związku z powyższym, przeprowadzono analizy w celu oszacowania efektów zdrowotnych dla pacjentów bez cukrzycy przy niskim ACR.

Dane z badania DAPA-CKD wykorzystano do określenia parametrów skuteczności dla niskiego ACR tak, aby uzyskać efekt leczenia dapagliflozyną vs placebo przy niskim ACR oraz oszacować różnice w odsetkach zdarzeń dla pacjentów bez cukrzycy vs z cukrzycą. Oszacowane współczynniki korygujące można następnie zastosować w stosunku do danych z „populacji DECLARE-CKD” w celu oszacowania częstości zdarzeń dla pacjentów bez cukrzycy i z niskim ACR.

Ekstrapolacja dotyczyła pierwszorzędnego punktu końcowego i jego składowych z badania DAPA-CKD. Wystarczającą liczbę zdarzeń do stratyfikacji raportowano jedynie dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego, trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR i schyłkowej niewydolności nerek. Inne składowe pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych, jak hospitalizacja z powodu niewydolności serca, uznano za niewystarczająco liczne do wykorzystania w oszacowaniach, biorąc pod uwagę, że zdarzenia wymagałyby dalszej stratyfikacji na podstawie statusu T2DM i oszacowanych odsetków dla zakresów wartości ACR.

Przedstawione analizy uwzględniają odsetki zdarzeń w postaci funkcji poziomu ACR skorygowanej jedynie o ramię leczenia (w celu oszacowania efektu leczenia dapagliflozyną vs placebo) i status T2DM (aby zaadresować kwestię braku danych dla pacjentów bez T2DM z niskim ACR). Ze względu na prawdopodobny wpływ innych parametrów klinicznych na odsetki zdarzeń (poziom eGFR, wiek, itd.), nie zostały one włączone z powodu dalszego zmniejszenia liczby zdarzeń podczas stratyfikacji przez dodatkowe czynniki.

Tab. 7. Raportowane odsetki zdarzeń dla pierwszorzędnego efektu zdrowotnego w badaniu DAPA-CKD.

Punkt końcowy	Dapagliflozyna		Placebo	
	Zdarzenia/Łącznie	Zdarzenia/100 pacjentolat	Zdarzenia/Łącznie	Zdarzenia/100 pacjentolat
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy	██████	██	██████	██
Spadek eGFR $\geq 50\%$	██████	██	██████	██
Schyłkowa niewydolność nerek	██████	██	██████	██
Zgon z przyczyn nerkowych	██████	██	██████	██
Zgon z przyczyn CV	██████	██	██████	██

eGFR - oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego.

8.5.1 Skuteczność leczenia przy niskich poziomach ACR

Niezależnie od statusu cukrzycowego, efekt leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo oceniano jako funkcję zależności częstości zdarzeń od poziomu ACR (Tab. 8). Współczynnik częstości zdarzeń w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo

przedstawiono w formie wykresu (Ryc. 23). Wykazano spodziewany istotny spadek częstości występowania zdarzeń dla pierwszorzędownego punktu końcowego i trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR (przedział ufności nie zawiera 1,0). Należy mieć na uwadze fakt, że odsetki zdarzeń dla ESRD w niskim zakresie ACR są najniższe spośród 3 punktów końcowych, więc przedział ufności dla tego współczynnika jest stosunkowo największy.

Dane te sugerują, że są dowody na skuteczność leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego i trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR.

Tab. 8. Odsetki zdarzeń i współczynniki, dapagliflozyna vs placebo dla różnych poziomów ACR.

Punkt końcowy	ACR (mg/g)	Placebo	DAPA 10 mg	Współczynnik
Pierwszorzędowny punkt końcowy	30			
	300			
	1000			
Trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR	30			
	300			
	1000			
ESRD	30			
	300			
	1000			

eGFR - oszacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Ryc. 23. Współczynnik częstości zdarzeń dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowej wartości ACR.

8.5.2 Skuteczność leczenia przy niskich poziomach ACR w zależności od współwystępowania cukrzycy

Efekt leczenia dapagliflozyną dla niskiego poziomu ACR oceniano przy pomocy statusu cukrzycowego. W tym przypadku współczynniki częstości obliczono osobno dla populacji z cukrzycą i bez cukrzycy. Analizowano, czy obecność cukrzycy miała mierzalny wpływ na skuteczność leczenia obserwowaną przy niskim poziomie ACR (Ryc. 24). Wartości dla przykładowych poziomów ACR przedstawiono w Tab. 9.

Wyniki wskazują, że numerycznie współczynnik częstości zdarzeń dla dapagliflozyny vs placebo jest niższy (większy spadek odsetka zdarzeń) dla pacjentów bez cukrzycy w porównaniu z pacjentami z cukrzycą dla pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego oraz ESRD. Szczególnie dla trwałej $\geq 50\%$ redukcji eGFR, średnie wartości praktycznie nakładają się. Zgodnie z wcześniejszą obserwacją niepewność była największa dla punktu końcowego o najniższym odsetku występowania (ESRD). Niemniej, dla wszystkich 3 punktów końcowych 95% przedział ufności pokrywa się znacząco, co wskazuje na porównywalną skuteczność interwencji między pacjentami bez cukrzycy i z cukrzycą przy niskim poziomie ACR.

Ryc. 24. Współczynnik częstości zdarzeń dla dapagliflozyny vs placebo u pacjentów w zależności do współwystępowania cukrzycy.



Odsetki zdarzeń wynikające z korekt na podstawie regresji Poissona przedstawiono dla danych stratyfikowanych według ramienia leczenia i statusu cukrzycowego. Przerwana pionowa linia wskazuje na próg ACR 200 mg/g dla niskiego vs podwyższonego ACR. Oś pionowa stanowi skalę logarytmiczną. eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; ESRD: schyłkowa niewydolność nerek, ACR: wskaźnik albumina/kreatynina.

Tab. 9. Odsetki zdarzeń i współczynniki częstości zdarzeń dla dapagliflozyny vs placebo przy różnych poziomach ACR według statusu cukrzycowego.

Punkt końcowy	Status początkowy	ACR (mg/g)	Współczynnik częstości zdarzeń
Pierwszorzędowy punkt końcowy	Brak cukrzycy	30	██████████
		300	██████████
		1000	██████████
	Z cukrzycą	30	██████████
		300	██████████
		1000	██████████
Trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR	Brak cukrzycy	30	██████████
		300	██████████
		1000	██████████
	Z cukrzycą	30	██████████
		300	██████████

Punkt końcowy	Status początkowy	ACR (mg/g)	Współczynnik częstości zdarzeń
		1000	██████████
ESRD	Brak cukrzycy	30	██████████
		300	██████████
		1000	██████████
	Z cukrzycą	30	██████████
		300	██████████
		1000	██████████

eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; ESRD: schyłkowa niewydolność nerek; ACR: wskaźnik albumina/kreatynina.

8.5.3 Współczynniki korygujące u pacjentów bez cukrzycy przy niskim ACR

W oparciu o wyniki wszystkich powyższych analiz zaproponowano podejście analityczne wobec pacjentów bez cukrzycy i z niskim ACR. Efekt leczenia dapagliflozyną jest utrzymany dla niskiego poziomu ACR, a efekt leczenia jest zbliżony dla pacjentów z i bez cukrzycy.

Aby zapewnić reprezentację tych wyników w analizie ekonomicznej, stosowany jest efekt leczenia dapagliflozyną ze współczynnikiem korygującym. Ze względu na niemożność przeprowadzenia bezpośredniej analizy badanych punktów końcowych dla pacjentów bez cukrzycy, powyższe podejście stanowi przybliżone obliczenia w oparciu o dostępne dane.

Stratyfikacja według grupy leczenia i statusu cukrzycowego powoduje spadek liczby danych (zdarzeń) dostępnych do obliczeń, a w związku z tym - większą niepewność oszacowań. Aby określić współczynniki korygujące odpowiednie do zastosowania w modelu, zgodnie z założeniem 7.7.3, obliczono całkowitą częstość zdarzeń dla pacjentów bez cukrzycy w porównaniu z pacjentami z cukrzycą niezależnie od ramienia leczenia dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz ESRD (Tab. 10). Uzyskane współczynniki korygujące wynoszące odpowiednio ██████████ dla śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny, HHF i schyłkowej niewydolności nerek zastosowano jako wartości domyślne w modelu ekonomicznym.

Tab. 10. Współczynniki korygujące dla odsetków zdarzeń u pacjentów bez cukrzycy vs pacjenci z cukrzycą.

Wynik	Status T2DM	Pacjenci	Zdarzenia	Pacjento-lata	Odsetek na 100 pacjentolat	Współczynnik, czynnik korygujący przy braku cukrzycy
Śmiertelność z dowolnej przyczyny	Brak cukrzycy	■	■	■	■	■
	Z cukrzycą	■	■	■	■	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	Brak cukrzycy	■	■	■	■	■
	Z cukrzycą	■	■	■	■	
Schyłkowa niewydolność nerek	Brak cukrzycy	■	■	■	■	■
	Z cukrzycą	■	■	■	■	

8.6 Ustawienia modelu

W analizie podstawowej odsetek pacjentów z niskim i wysokim UACR przyjęto na podstawie rozkładu pacjentów w badaniu Stengel 2019²¹ na poziomie odpowiednio ■■■■■■

W Tab. 11 przedstawiono pierwotne ustawienia dostępne w modelu wraz z opisem wszystkich danych wejściowych.

Tab. 11. Ustawienia modelu.

Dane wejściowe	Wartość domyślna	Opis
Główne ustawienia		
Rozmiar kohorty	1000	Rozmiar kohorty zastosowany do każdego ramienia w modelu.
Horyzont czasowy	Dożywotni	Użytkownik może wybrać dożywotni horyzont czasowy (do 100 lat) lub inny spośród zdefiniowanych przez użytkownika z menu rozwijanego. Horyzont czasowy „zdefiniowany przez użytkownika” umożliwi użytkownikowi ręczne wprowadzenie horyzontu czasowego do maksymalnie 50 lat.

Dane wejściowe	Wartość domyślna	Opis
Dyskontowanie (koszty, %) [†]	5,00%	Dyskontowanie można zastosować do przyszłych kosztów i korzyści skumulowanych po pierwszym modelowanym roku. Jeżeli wybrano dyskontowanie, rozlicza się je za pomocą następującego wzoru, gdzie X jest niedyskontowanym kosztem, r jest roczną stopą dyskontową, a t jest liczbą całkowitą modelowanego czasu w latach: $\text{Aktualna wartość} = \frac{X}{(1+r)^t}$ Wartości domyślne na poziomie 5% są stosowane dla kosztów i 3,5% dla korzyści, zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Dyskontowanie (użyteczność, %)	3,50%	
Próg skłonności do płacenia	175 926	Próg efektywności kosztowej obowiązujący od listopada 2022 r.
Uwzględnienie kosztów społecznych	Nie	Analogicznie jak w analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny we wcześniej analizowanym wskazaniu nefrologicznym. ¹¹
Waluta	PLN	-
Tryb analizy	Wartości średnie	Użytkownik może wybrać model analizy, zaznaczając odpowiednie pola wyboru: „wartości średnie”, „PSA”, „DSA”.
Ustawienia dla populacji		
Ustawienia dla populacji	Pacjenci z eGFR <60 ml/min /1,73 z albuminurią/białkomoczem	Nie jest możliwy wybór innej populacji.
Rozkład pacjentów niski vs wysoki UACR	■	Umożliwia użytkownikom dowolne określenie odsetka pacjentów pozostających z niskim lub wysokim ACR.
Korekta o śmiertelność dla braku cukrzycy	■	Aby uwzględnić pacjentów bez cukrzycy w analizie dla niskiego ACR, stosowane są czynniki korygujące do modelowania niższego ryzyka zdarzeń. Korekty stosowane do śmiertelności, HHF i ESKD, pochodzą z danych DAPA-CKD dla pacjentów z i bez cukrzycy. Według założenia związek między chorymi z i bez cukrzycy będzie równoważny u chorych z niskim ACR. Korekty dla śmiertelności i HHF są stosowane na cykl, w którym obliczane jest ryzyko zdarzenia. Korekta ESKD jest stosowana względem przejścia do ESKD, podczas gdy HR odsetka przejść jest stosowany do każdej progresji PChN.
Korekta o HHF dla braku cukrzycy	■	
Korekta o ESKD dla braku cukrzycy	■	
Ustawienia analizy probabilistycznej		

Dane wejściowe	Wartość domyślna	Opis
Liczba iteracji	500	Liczba uruchomień modelu do czasu wyboru PSA.
Ziarno losowe	1	Liczba używana do inicjalizacji generatora liczb losowych do badania parametrów modelu.
Parametry badane	N/A	Po kliknięciu przycisku „próbkiwane parametry” użytkownik może wybrać, które dane wejściowe mają być próbkowane przez zaznaczenie pól wyboru spośród opcji: „charakterystyka podstawowa pacjenta”, „koszty bezpośrednie”, „użyteczności”, „profil bezpieczeństwa”, „koszty pośrednie” i „skuteczność”.

8.7 Skuteczność

8.7.1 Śmiertelność

Do oszacowania częstości występowania zgonów niezależnie od przyczyny (śmiertelności ogólnej) wykorzystano parametryczne równania przeżycia dostosowywane do ujednoczonego zbioru danych. Oceniane zmienne obejmowały wiek, płeć, rasę, status cukrzycowy, eGFR, ACR, skurczowe ciśnienie krwi, historię niewydolności serca (HF), historię zawału mięśnia sercowego (MI), historię udaru mózgu, palenie tytoniu, BMI, hemoglobinę, potas w surowicy, etiologię CKD i położenie geograficzne. Początkową grupę uwzględnionych zmiennych poddano procesowi selekcji zmiennych w przód, uzależnionemu od włączenia do grupy leczenia i zaktualizowanego w czasie eGFR, aby uchwycić odpowiednio wpływ dapagliflozyny w porównaniu z placebo oraz wpływ wzrostu kategorii eGFR (tj. pogorszenie w zakresie stadium PChN) na śmiertelność. Każda rozważana zmienna była kolejno dodawana. Zmienna, która prowadziła do największego spadku kryterium informacyjnego Akaike (AIC) była zachowywana. Proces był powtarzany do czasu, kiedy nie stwierdzono dalszego spadku AIC. Wyniki tej analizy przedstawiono w Tab. 12.

Tab. 12. Wybór zmiennych w analizie śmiertelności na podstawie badania DAPA-CKD.

Parametr	AIC
Ramię leczenia + eGFR (kategoria)	████
+Wiek	████
+Historia HF	████
+Hemoglobina	████
+Rasa	████
+Kobiety	████
+Skurczowe ciśnienie krwi	████
+Historia MI	████
+Historia udaru	████
+ACR (zmienna kategoriowa)	████

Parametr	AIC
+BMI	████
+etiologia kłębuszkowego zapalenia nerek	████
+potas w surowicy	████

AIC: kryterium informacyjne Akaikego; BMI: wskaźnik masy ciała; eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; HF: niewydolność serca; MI: zawał mięśnia sercowego; ACR: wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Powyższe wyniki przedstawiają AIC związane z modelem analizy podstawowej (ramię leczenia i kategoria eGFR) oraz wynik dla minimalnego AIC osiągnięty w każdej kolejnej rundzie postępującej przez dodanie wskazanych zmiennych. Nie zaobserwowano dalszego spadku AIC po dodaniu badanych parametrów, takich jak region geograficzny lub status cukrzycowy.

Wcześniejsza wersja modelu¹¹ posłużyła jako szablon do stworzenia modelu w szerszej populacji na podstawie zestawu ujednoczonych danych, jednak nie wszystkie parametry znalazły zastosowanie w niniejszej analizie. W badaniu DECLARE (z którego pochodzi zestaw danych DECLARE-CKD), ze względu na to, że status PChN nie stanowił kryterium włączenia, nie zbierano danych dotyczących etiologii PChN. Ponadto, status cukrzycowy nie był brany pod uwagę wśród rozważanych zmiennych ze względu na brak równowagi w ujednoczonym zestawie danych, wynikającym z połączenia danych, gdzie w „populacji DECLARE-CKD” cukrzyca występowała u wszystkich pacjentów.

Współczynniki korygujące dla parametrycznych modeli dla zgonu niezależnie od przyczyny dla rozkładu Weibulla przedstawiono w Tab. 13 (parametry dla pozostałych rozkładów przedstawiono w aneksie, patrz rozdz. 19.4). Ponieważ zaobserwowano niewielkie różnicowanie wyników pomiędzy pacjentami z PChN w stadium 3A i 3B w DAPA-CKD, stadia PChN 3A i 3B (eGFR 30-60 ml/min/1,73m²) połączono przed analizą w celu zwiększenia mocy statystycznej.

Zgodnie z argumentacją z rozdz.8.4, jako najbardziej odpowiedni do analizy podstawowej rekomendowany jest rozkład Weibulla.

Tab. 13. Współczynniki korygujące dla zgonu niezależnie od przyczyny dla rozkładu Weibulla.

Zmienna	Współczynnik (95% CI)	p-wartość
Kształt	████████████████	████
Skala	████████████████	████
Dapagliflozyna	████████████████	████
Wiek	████████████████	████
Kobiety	████████████████	████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	████████████████	████
Rasa: biała	████████████████	████
Rasa: inna	████████████████	████
BMI	████████████████	████
eGFR < 15*	████████████████	████

Zmienna	Współczynnik (95% CI)	p-wartość
eGFR 15-30	██████████	████
eGFR 30-60	██████████	████
Hemoglobina	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████	████
Potas	██████████	████
Wcześniejsza HF	██████████	████
Wcześniejsza MI	██████████	████
Wcześniejszy udar	██████████	████
DAPA-CKD	██████████	████
AIC	██████	

AIC: kryterium informacyjne Akaikego; BMI: wskaźnik masy ciała; CI: przedział ufności; eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; HF: niewydolność serca; MI: zawał mięśnia sercowego;
* kategoria referencyjna eGFR > 60mL/min/1,73m²

Model został zmodyfikowany tak, aby zapewnić ryzyko śmiertelności na cykl nie niższe niż dla skorygowanej wiekiem i płcią populacji ogólnej w Polsce. Ważony model przeżycia znajduje się w arkuszu „Tabele Życia” i „Obliczenia ACM”. Ryzyko śmiertelności w populacji ogólnej na cykl jest porównywane z ryzykiem śmiertelności otrzymanym w wyniku równania przeżycia, a zastosowane zostaje większe z dwóch prawdopodobieństw.

W modelu uwzględniono polskie tablice trwania życia za 2021 rok na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego.²²

Rekomendowany do analizy podstawowej rozkład Weibulla został wykorzystany do sparametryzowania modelu przyspieszonego czasu zdarzeń (ang. *accelerated failure time*, AFT), współczynniki o wartościach dodatnich będą związane ze zmniejszonym ryzykiem (zwiększeniem przeżycia). Ta zależność jest odwrócona w modelach proporcjonalnego ryzyka, takich jak te wykorzystujące rozkłady Gompertza i gamma, w których ujemne współczynniki są związane ze zmniejszonym ryzykiem. Parametrami związanymi ze zmniejszonym ryzykiem były: leczenie dapagliflozyną, płeć żeńska, wzrost BMI, wzrost wyjściowego poziomu hemoglobiny, wzrost wyjściowego stężenia potasu w surowicy oraz obecność w badaniu DAPA-CKD (w stosunku do danych dla „populacji DECLARE-CKD”). Wyniki te są zgodne z oczekiwaniami na podstawie raportowanych danych, ponieważ analiza danych z badania klinicznego wykazała poprawę przeżycia przy stosowaniu dapagliflozyny. Poprawa przeżycia związana ze wzrostem BMI jest spójna z innymi badaniami dotyczącymi paradoksu otyłości, w których poprawa przeżycia była związana ze zwiększonym BMI u pacjentów z chorobami przewlekłymi, w tym z PChN.²³ Poprawa przeżycia związana z badaniem DAPA-CKD jest zgodna z ogólną analizą przeżycia. Chociaż badanie DAPA-CKD obejmowało więcej pacjentów w bardziej zaawansowanym stadium PChN, nieskorygowany profil przeżycia sugeruje, że przeżycie w tym badaniu było większe niż w zestawie danych dla „populacji DECLARE-CKD” (Ryc. 17) i że różnica ta nie jest wyjaśniona wyłącznie przez kryterium włączenia cukrzycy w badaniu DECLARE (Ryc. 18). Inne parametry związane ze zwiększonym ryzykiem są zgodne z oczekiwaniami klinicznymi, łącznie z obniżeniem funkcji eGFR (w

stosunku do najwyższego poziomu), historią HF, MI lub udaru mózgu, wzrostem wieku i wzrostem skurczowego ciśnienia krwi. Te mniej wyraźne (rasa w stosunku do azjatyckiej, zwiększenie stężenia potasu w surowicy) mogą uzasadniać dalsze badania w tej grupie pacjentów. Wielkość współczynników nie może być bezpośrednio porównywana, ponieważ składają się one z kombinacji zmiennych jakościowych i ciągłych.

8.7.2 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Do predykcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca wykorzystano ogólne równania estymujące (GEE). Do prognozowania epizodów HHF zastosowano model z użyciem ujednoczonych danych (połączone dane z badania DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD”). Proces selekcji postępującej z tej samej puli rozważanych zmiennych zastosowanych do modelowania przeżycia, wykorzystano do zidentyfikowania odpowiednich parametrów do GEE. Kluczową różnicę stanowił fakt, że wpływ dodania parametrów oceniono za pomocą quasi-prawdopodobieństwa w ramach kryterium modelu niezależności (*independence model information criterion, QIC*) porównywalnego do AIC (zminimalizowanie kryterium quasi-informacji). Współczynniki korygujące dla ogólnych równań estymujących wykorzystane do predykcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca przedstawiono w Tab. 14.

Tab. 14. Współczynniki korygujące dla ogólnych równań estymujących wykorzystane do predykcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Zmienna	Współczynnik (95% CI)	p-wartość
Wyraz wolny		
Dapagliflozyna		
Wiek		
SBP		
BMI		
Rasa: czarna lub afroamerykańska		
Rasa: biała		
Rasa: inna		
Palenie		
eGFR <15		
eGFR 15-30		
eGFR 30-60		
UACR A2		
UACR A3		
Potas		
Hemoglobina		
Wcześniejsza HF		
Wcześniejszy udar		

Zmienna	Współczynnik (95% CI)	p-wartość
Wcześniejsze MI	██████████	██████
DAPA-CKD	██████████	██████

BMI: wskaźnik masy ciała; CI: przedział ufności; eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; HF: niewydolność serca; MI: zawał mięśnia sercowego; T2DM: cukrzyca typu 2; UACR: wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Współczynniki modelu reprezentują logarytm szans dla zmiany danego parametru. Zmniejszone szanse wystąpienia epizodu HHF są związane z leczeniem dapagliflozyną w porównaniu z placebo, inną rasą (w porównaniu z rasą azjatycką), zwiększonym stężeniem potasu w surowicy, podwyższonym poziomem hemoglobiny oraz danymi pochodzącymi z badania DAPA-CKD w porównaniu z danymi dla „populacji DECLARE-CKD”. Zwiększona szansa wystąpienia epizodu HHF była związana ze zwiększającym się wiekiem, skurczowym ciśnieniem krwi i BMI, paleniem tytoniu, każdą kategorią eGFR oprócz najwyższej, kategorią A2 oraz dowolnym zdarzeniem sercowo-naczyniowym (HF, MI lub udar) w wywiadzie. Podobnie jak w przypadku wyników modelowania przeżycia, wielkości współczynników nie można porównywać w celu oceny ich bezwzględnego wpływu na częstość zdarzeń HHF.

8.7.3 Przejścia między stadiami PChN

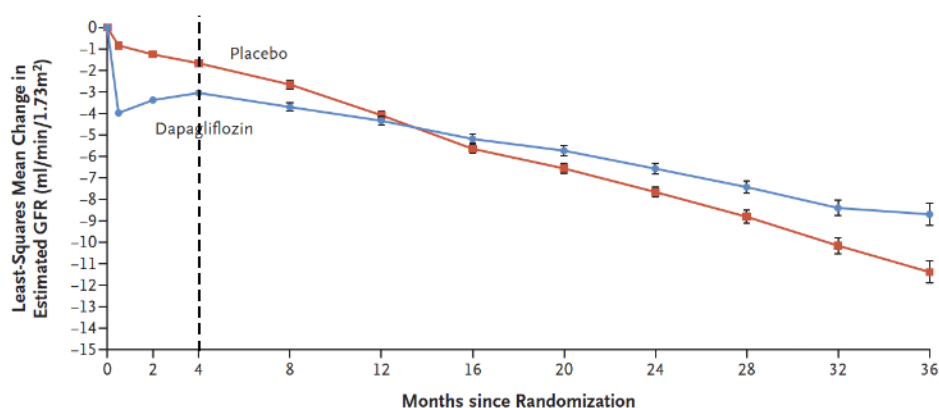
Macierze przejść specyficzne dla leczenia zostały opracowane na podstawie danych z badań klinicznych, zgodnie z uwzględnionymi populacjami (niski lub podwyższony ACR, odpowiednio z „populacji DECLARE-CKD” i badania DAPA-CKD) i zostały uzupełnione o wartości podane w literaturze.

Dane z badań klinicznych nie obejmują comiesięcznych rozpoznań dla kategorii PChN, a stany zdrowia w modelu reprezentują kategoryzację wartości eGFR na zakresy typowe dla pacjenta w danym stadium (np. stadium CKD 3a, eGFR 45-60 ml/min/1,73m²) - patrz rozdz. 7.4.

Do analizy dla podwyższonego ACR, macierze przejść opracowano na podstawie danych z badań klinicznych DAPA-CKD. Na podstawie analizy klinicznej punkt przegięcia zaobserwowano w 4 miesiącu, w którym zaobserwowano modyfikację trajektorii zmiany poziomu eGFR w grupie leczonej dapagliflozyną. Na wczesnym etapie obserwacji widoczne jest obniżenie średniego eGFR, co zaobserwowano również w przypadku innych leków z klasy SGLT-2.^{24,25} Po spadku następuje nominalny wzrost średniego eGFR i zbliżony do liniowego spadek o mniejszym nachyleniu (wskazujący na wolniejszą progresję) w porównaniu z ramieniem placebo. Aby modelować przejścia, wyprowadzono odrębne macierze dla okresu do 4 miesięcy oraz dla 5 i kolejnych miesięcy oddzielnie dla dwóch ramion leczenia. Dla lepszej reprezentacji postępowania klinicznego z pacjentami kwalifikującymi się do terapii nerkozastępczej wykorzystano dane z systematycznego przeglądu literatury obejmującego 101 badań.²⁶

Macierz przejść dla populacji z podwyższonym ACR przedstawiono dla ramienia dapagliflozyny (Tab. 15) i placebo (Tab. 16). Aby zachować zgodność z danymi z badania klinicznego, model zawiera również odsetek ESRD obliczony bezpośrednio z badania. Jeżeli odsetki ESRD wynikające z zastosowania macierzy przejść przewyższą odsetki z badania klinicznego, wartości zostaną ograniczone danymi z badania klinicznego.

Ryc. 25. Zmiana eGFR obserwowana w badaniu DAPA-CKD.



Podobne podejście zastosowano dla pacjentów z niskim ACR 30-200 mg/g, którzy w większości pochodzą z „populacji DECLARE-CKD” - grupy we wcześniejszym stadium PChN (w oparciu o eGFR) w porównaniu z populacją z badania DAPA-CKD. Na podstawie opinii eksperta klinicznego dane z „populacji DECLARE-CKD” wykorzystano do kształtowania progresji choroby (prawdopodobieństwa progresji) kolejno aż do stadium 3b (eGFR > 30 ml/min/1,73m²), a następnie wykorzystano prawdopodobieństwa przejść z badania DAPA-CKD. Dane te uznano za bardziej reprezentatywne dla praktyki klinicznej i rokowania u pacjentów z obniżeniem czynności nerek poniżej 30 ml/min/1,73m². Podobnie jak w analizie dla podwyższonego poziomu ACR, zastosowano taką samą stratyfikację macierzy od 0 do 4 miesiąca i od 5 miesiąca zgodnie z prawdopodobieństwami przejść zaczerpniętymi z przeglądu systematycznego u pacjentów dla leczenia nerkozastępczego. Macierze przejść dla populacji z niskim ACR przedstawiono dla dapagliflozyny (Tab. 17) i placebo (Tab. 18).

Zarówno w analizie dla podwyższonego, jak i niskiego ACR, prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia zdefiniowanymi przez stadia PChN/kategorie eGFR zostały wyprowadzone przy użyciu miesięcznych danych o liczbie przejść. Przyjęto metodę przeniesienia ostatniej obserwacji (tj. założono, że pacjenci pozostaną w stadium PChN do czasu obserwacji wskazującej, że przeszli do innego stanu). Liczba pacjentów dla każdego stanu przejścia jest zgodna z wielomianowym prawdopodobieństwem ze względu na istnienie łącznie 8 możliwych stanów (CKD 1, 2, 3a, 3b, 4, 5 [przed leczeniem nerkozastępczym]),

dializa i przeszczep). Jako rozkład aprioryczny przyjęto płaski rozkład prawdopodobieństwa Dirichleta, gdzie każde przejście ma wartość „1” (jako najniższą liczbę całkowitą, niezerową dla każdej kombinacji z/do stanu - rozkład nieinformatywny). Prawdopodobieństwa przejść obliczono przy użyciu programu WinBUGS v1.4.3.

Procesowi generowania prawdopodobieństw może towarzyszyć powstawanie artefaktów, szczególnie w przypadkach brakujących danych lub pojedynczych danych indywidualnych. W sytuacji, gdy przejścia nie były zaobserwowane na dostępnych danych, użycie wartości 1 w ramach apriorycznego rozkładu nieinformatywnego może skutkować skośnością rozkładu i przeszacowaniem prawdopodobieństwa. Użycie apriorycznego rozkładu o wartości mniejszej niż 1 ma negatywny wpływ na przejścia w przypadku, kiedy dane są liczne. Należy zauważyć, że chociaż niektóre prawdopodobieństwa mogą wydawać się mało wiarygodne (tj. jedno większe od drugiego), ich znaczenie jest niewielkie w porównaniu z innymi prawdopodobieństwami, o lepszym dopasowaniu do obserwacji klinicznych.

Tab. 15. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia DAPA + leczenie standardowe, średnia (SE) - populacja z ACR >200 mg/g.

	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5 (przed RRT)	Dializoterapia	Przeszczep nerki	Źródło
Miesiąc 0-4									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki									
Miesiąc 5 i kolejne (SE)									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki									

Tab. 16. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia leczenia standardowego, średnia (SE) - populacja z ACR >200 mg/g.

	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5 (przed RRT)	Dializoterapia	Przeszczep nerki	Źródło
Miesiące 0-4 (SE)									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki									
Miesiąc 5 i kolejne (SE)									
PChN 1									badanie DAPA-CKD
PChN 2									
PChN 3a									
PChN 3b									
PChN 4									
PChN 5 (przed RRT)									
Dializoterapia									Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki									

Tab. 17. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia DAPA + leczenie standardowe, średnia (SE) - populacja z ACR 30-200 mg/g.

	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5 (przed RRT)	Dializoterapia	Przeszczep nerki	Źródło
Miesiąc 0-4									
PChN 1	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	DECLARE-CKD
PChN 2	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
PChN 3a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
PChN 3b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
PChN 4	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	badanie DAPA-CKD ²⁷
PChN 5 (przed RRT)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
Dializoterapia	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
Miesiąc 5 i kolejne (SE)									
PChN 1	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	DECLARE-CKD
PChN 2	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
PChN 3a	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
PChN 3b	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
PChN 4	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	badanie DAPA-CKD ²⁷
PChN 5 (przed RRT)	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	
Dializoterapia	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	████████	

Tab. 18. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia leczenia standardowego, średnia (SE) - populacja z ACR 30-200 mg/g.

	PChN 1	PChN 2	PChN 3a	PChN 3b	PChN 4	PChN 5 (przed RRT)	Dializoterapia	Przeszczep nerki	Źródło
Miesiące 0-4 (SE)									
PChN 1	■	■	■	■	■	■	■	■	DECLARE-CKD
PChN 2	■	■	■	■	■	■	■	■	
PChN 3a	■	■	■	■	■	■	■	■	
PChN 3b	■	■	■	■	■	■	■	■	
PChN 4	■	■	■	■	■	■	■	■	badanie DAPA-CKD ²⁷
PChN 5 (przed RRT)	■	■	■	■	■	■	■	■	
Dializoterapia	■	■	■	■	■	■	■	■	Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki	■	■	■	■	■	■	■	■	
Miesiąc 5 i kolejne (SE)									
PChN 1	■	■	■	■	■	■	■	■	DECLARE-CKD
PChN 2	■	■	■	■	■	■	■	■	
PChN 3a	■	■	■	■	■	■	■	■	
PChN 3b	■	■	■	■	■	■	■	■	
PChN 4	■	■	■	■	■	■	■	■	badanie DAPA-CKD ²⁷
PChN 5 (przed RRT)	■	■	■	■	■	■	■	■	
Dializoterapia	■	■	■	■	■	■	■	■	Sugrue 2019 ²⁶
Przeszczep nerki	■	■	■	■	■	■	■	■	

8.8 Przerwanie leczenia

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

Roczne prawdopodobieństwo przerywania leczenia przyjęto na [REDACTED]

8.9 Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych lub konkretnych badanych zdarzeń niepożądanych oceniane jest jako funkcja liczby obserwowanych zdarzeń i czasu, w którym pacjent jest w grupie ryzyka. Odsetki zdarzeń specyficznych dla terapii określone są dla pacjentów otrzymujących dapagliflozynę lub placebo w połączeniu z SoC.

Pacjenci przerywający leczenie dapagliflozyną przejmują ryzyko wystąpienia działań niepożądanych takie jak w grupie placebo.

W modelu za istotne zdarzenia niepożądane przyjęto: nadmierną utratę płynów (w tym odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie), ciężką hipoglikemię, złamania, kwasicę ketonową i amputację.

Ostre uszkodzenie nerek nie było analizowane w zestawie ujednoliconych danych, ponieważ nie stanowiło ocenianego punktu końcowego w badaniu DECLARE. Roczne prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Roczne prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych.

	Średnia (SE)	Źródło
DAPA + leczenie standardowe		
Nadmierna utrata płynów	[REDACTED]	DAPA-CKD
Epizody ciężkiej hipoglikemii	[REDACTED]	
Złamania	[REDACTED]	
Kwasica ketonowa	[REDACTED]	
Amputacja	[REDACTED]	
Leczenie standardowe		
Nadmierna utrata płynów	[REDACTED]	DAPA-CKD
Epizody ciężkiej hipoglikemii	[REDACTED]	
Złamania	[REDACTED]	
Kwasica ketonowa	[REDACTED]	
Amputacja	[REDACTED]	

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*).

8.10 Użyteczności stanów zdrowia

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

Ze względu na brak danych EQ-5D w badaniu DECLARE, nie była możliwa ponowna kalkulacja wskaźników użyteczności dla ujednoczonego zestawu danych.

Dla szerokiej populacji chorych z PChN w modelu używane są domyślnie użyteczności z badania DAPA-CKD.

Wartości użyteczności przyjęto na podstawie zbiorczej analizy danych pojedynczych pacjentów z badania klinicznego DAPA-CKD. Na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L dopasowano mieszany model regresji liniowej. Modele mieszane wykorzystano w celu uwzględnienia powtarzających się pomiarów i korelacji między pacjentami oraz korygowano względem stopnia PChN, hospitalizacji z powodu niewydolności serca i zdarzeń niepożądanych. Odpowiedzi EQ-5D-5L zostały przekształcone na wartości użyteczności przy użyciu polskiego zestawu wartości użyteczności przedstawionego w publikacji Golicki 2019.²⁸

Model uwzględnia wpływ zdarzeń (hospitalizacji z powodu niewydolności serca) i zdarzeń niepożądanych na użyteczność poprzez jednorazowe zmniejszenie związane ze zdarzeniem (dekrement użyteczności). Część modelowanej kohorty będzie podlegać spadkom użyteczności związanym ze zdarzeniami niepożądanymi, uzależnionymi od leczenia i częstości występowania każdego zdarzenia niepożądanego w danym cyklu. Zmniejszenia użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi są stosowane do stanu zdrowia multiplikatywnie zgodnie z wytycznymi NICE.²⁹

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

[redacted]

Formalny przegląd systematyczny alternatywnych źródeł danych przedstawiono w rozdz. 19.2.

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

W niniejszej analizie testowano wartości użyteczności wykorzystane w analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny we wcześniej analizowanym wskazaniu nefrologicznym.¹¹

Tab. 20. Użyteczności uwzględnione w analizie - analiza podstawowa i analiza wrażliwości.

Stan zdrowia	DAPA-CKD/Golicki 2019	Dane literaturowe	
	Średnia (SE)	Średnia (SE)	Źródło
Stan zdrowia			
PChN 1	[redacted]	0,85 (0,09 [^])	Jesky 2016 ³⁰

Stan zdrowia	DAPA-CKD/Golicki 2019	Dane literaturowe	
PChN 2	██████████	0,85 (0,09 [^])	
PChN 3a	██████████	0,80 (0,08 [^])	
PChN 3b	██████████	0,80 (0,08 [^])	
PChN 4	██████████	0,74 (0,07 [^])	
PChN 5	██████████	0,73 (0,07 [^])	
Dializoterapia	██████████	0,47 (0,05 [^])	Lee 2005 ³¹ , NHS ^{32*}
Przeszczep nerki	██████████	0,71 (0,07 [^])	Lee 2005 ³¹
Zdarzenia (dekrement użyteczności)			
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	██████████	0,09 (0,01 [^])	Briggs 2016 ^{33^^}
Zdarzenia niepożądane (dekrement użyteczności)			
Nadmierna utrata płynów	██████████	██████████	DAPA-HF ³⁵
Epizod ciężkiej hipoglikemii	0,01 (0,001) ^{***}	0,014 (0,001 [^])	Beaudet 2014 ³⁷ , Currie 2016 ³⁴
Złamanie	██████████	██████████	DAPA-HF ³⁵
Kwasica ketonowa	0,01 (0,010) ^{***}	0,01 (0,010)	Peasgood 2016 ³⁶
Amputacja	██████████	0,28 (0,05)	Beaudet 2014 ³⁷ , UKPDS 62 ³⁸

[^] SE założono jako 10% wartości średniej;

* średnia ważona hemodializą i dializą otrzewnową;

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

^{***} dane wejściowe z literatury dla użyteczności, których nie można było uzyskać na podstawie danych z badania DAPA-CKD lub były niezgodne z oczekiwanymi wartościami ██████████

Opis badania Jesky 2016, Briggs 2016 i Lee 2005 przedstawiono w Tab. 33. W modelu z badania Lee 2005 wykorzystano średnią ważoną użyteczności dla hemodializoterapii (0,44, N=99) i dializoterapii otrzewnowej (0,53, N=74), tj. 0,47.

Opracowanie Beaudet 2014 było przeglądem systematycznym badań (wyszukiwanie w bazach MEDLINE, MedlineIn-Process, Embase, EconLIT oraz National Health Service Economic Evaluation Database z datą odcięcia do maja 2012 roku), w którym poszukiwano dekrementów użyteczności dla powikłań cukrzycy typu 2 uwzględnionych w 5 dostępnych modelach dla cukrzycy typu 2 (IMS CORE Diabetes Model, UKPDS Outcomes Model, Cardiff Diabetes Model, Sheffield Diabetes Model i Centers for Disease Control and Prevention/Research Triangle Institute Type 2 Diabetes Model). W przeglądzie Beaudet 2014 wskazano preferowane badania pierwotne raportujące dekrementy użyteczności dla stanu „ciężka hipoglikemia” (Currie 2006) oraz „amputacja” (UKPDS 62) wykorzystane w modelu. W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych raportujących użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu. W tabeli nie uwzględniono

dekrementów użyteczności oszacowanych w badaniach, ale niewykorzystanych w modelu ekonomicznym.

Tab. 21. Charakterystyka badań pierwotnych raportujących użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu.

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

9 Parametry kosztowe

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

Podczas szacowania kosztów korzystano z następujących źródeł:

- koszty substancji czynnych - Obwieszczenie Ministra Zdrowia¹⁴, komunikat DGL³⁹, dane Wnioskodawcy;
- koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stadium - wyniki badania ankietowego, Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 129/2022/DSOZ i 171/2022/DSOZ (AOS) oraz 127/2022/DSOZ (leczenie szpitalne);
- koszty stanów zdrowia związanych z dializoterapią i przeszczepem nerki, koszty zdarzeń, takich jak hospitalizacja z powodu niewydolności serca oraz koszty zdarzeń niepożądanych - na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ i 87/2022/DSOZ (leczenie szpitalne), 143/2022/DSOZ (świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie), 171/2022/DSOZ i 129/2022/DSOZ (AOS), 7/2022/DSOZ (rehabilitacja lecznicza), Obwieszczeń MZ^{14,50,51} oraz AE Levemir 2014.⁴¹

Wartość punktu przyjęto na 1 PLN.

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

Koszty dializoterapii, przeszczepu nerki oraz pojedynczych zdarzeń przyjęto bezpośrednio z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ, Obwieszczeń MZ i Rozporządzeń MZ, mając na uwadze najwyższy poziom wiarygodności i możliwości weryfikacji. Udział poszczególnych kosztów oszacowano na podstawie danych z raportu *Przewlekła choroba nerek* opublikowanego na portalu Zdrowe Dane⁴⁰ oraz Statystyk NFZ⁴⁹ dostępnych na stronie internetowej NFZ. Składowe koszty i procedur, jakie należy uwzględnić w poszczególnych kategoriach kosztów oraz odsetek pacjentów wymagających danej procedury przyjęto tak, jak w poprzedniej analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny w PChN (przy warunku albuminurii ≥ 200 mg/g),¹¹ tj. na podstawie AE Levemir 2014⁴¹.

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

Szczegółowe oszacowanie kosztów przedstawiono w osobnym dokumencie Excel *Koszty_Forxiga_CKD*.

9.1 Porównywane interwencje

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

dodawana do leczenia standardowego i jest porównywana z placebo dodawanym do leczenia standardowego.

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

9.1.1 Dapagliflozyna

Dawkę dapagliflozyny przyjęto na 10 mg/d, zgodnie z dawką stosowaną w badaniach klinicznych DAPA-CKD¹² i DECLARE-TIMI 58¹⁷, zdefiniowaną dawką dobową (DDD) według Światowej Organizacji Zdrowia⁴² oraz zalecanym dawkowaniem zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.⁴

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

Tab. 22. Koszt terapii rocznej dapagliflozyną, PLN.

Parametr	Koszt NFZ /opak., PLN	Koszt NFZ+pacjenta /opak., PLN	Udział, %	Koszt roczny NFZ, PLN	Koszt roczny NFZ+pacjenta, PLN

9.1.2 Leczenie standardowe

ACEI i ARB odgrywają największą rolę w terapii chorych z PChN - opóźniają uszkodzenie nerek znacznie efektywniej niż inne leki hipotensyjne. Do badania DAPA-CKD włączono wyłącznie pacjentów, którzy byli leczeni ACEI lub ARB lub mieli przeciwwskazania do tych terapii. Dodatkowo, w badaniu DAPA-CKD zdecydowana większość pacjentów (64,9%)

przyjmowała również statyny. W związku z tym, w kosztach leczenia standardowego uwzględniono koszty preparatów jednoskładnikowych zawierających ACEI (44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone), ARB (45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone) oraz statyny (46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA), przyjmując udział w rynku wymienionych grup leków na podstawie wyjściowej charakterystyki chorych w badaniu DAPA-CKD na poziomie odpowiednio 31,5%, 66,7% i 64,9%.¹² Udział w rynku poszczególnych opakowań oszacowano na podstawie liczby sprzedanych DDD w okresie styczeń-październik 2022.³⁹ W analizie podstawowej w koszcie NFZ uwzględniono koszty oszacowane na podstawie wartości refundacji opublikowanej w komunikacie DGL za okres styczeń-październik 2022,³⁹ uwzględniającej dodatkowe koszty dla NFZ związane z refundacją opakowań wydawanych bezpłatnie seniorom. Koszt NFZ oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ,¹⁴ testowano w ramach analizy wrażliwości w wariancie 3A - koszty minimalne (patrz rozdz. 13.1). Koszt wspólny NFZ i pacjenta oszacowano na podstawie Obwieszczenia MZ.¹⁴

Tab. 23. Koszt rocznego leczenia standardowego, PLN.

Parametr	Koszt NFZ-DGL, PLN/rok	Koszt NFZ + pacjent, PLN/rok	Koszt NFZ-obw*, PLN/rok	Udział, %
ACEI	44,69	89,65	23,91	31,5%
ARB	114,22	186,26	87,84	66,7%
statyny	91,20	130,94	73,55	64,9%
Średni koszt	149,43	237,41	113,84	-

* analiza wrażliwości - koszty minimalne (wariant 2A).

9.2 Koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek

Zgodnie z wynikami badania ankietowego, w rocznym koszcie leczenia PChN w zależności od stadium nie uwzględniono leków (brak szczegółowych danych odnośnie rodzaju farmakoterapii, dawkowania i odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki), natomiast uwzględniono następujące hospitalizacje i wizyty specjalistyczne:

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

W kosztach dializoterapii uwzględniono:

- wykonanie dostępu naczyniowego - średnia ważona liczbą wystąpień⁴⁹ kosztów grup JGP Q51 i Q52 na podstawie Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ;
- wymiana dostępu naczyniowego - średnia ważona liczbą wystąpień⁴⁹ kosztów grup JGP Q51 i Q52 na podstawie Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ - odsetek pacjentów wymagających wymiany przyjęto zgodnie z raportem prof. Gellerta⁴³ na 12,42%;

- koszt hemodializy (3x/tydz. - 156 hemodializ rocznie⁴³) i dializy otrzewnowej (codziennie) na podstawie Zarządzenia Nr 143/2022/DSOZ, zakładając udział w rynku na poziomie 95,5% i 4,5% na podstawie liczby pacjentów dializowanych metodą hemodializy i dializy otrzewnowej opublikowanych na portalu Zdrowe Dane NFZ za 2019 rok⁴⁰; pominięto koszty hemodiafiltracji oraz hemodializoterapii z zapewnieniem 24-godzinnej dyżuru ze względu na spodziewany znikomy udział w rynku;
- koszt leków refundowanych w ramach programów lekowych B.39 Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych oraz B.69 Leczenie parykalcytolem wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów hemodializowanych zgodnie z danymi NFZ za 2021 rok (Statystyka Leków - Programy Lekowe⁴⁴) oraz raportem prof. Gellerta⁴³ - 15% pacjentów;
- koszt powikłań dializoterapii na podstawie kosztu grupy JGP L81, odsetek pacjentów wymagających leczenia powikłań oszacowano na podstawie liczby hospitalizacji L81⁴⁹ i liczby chorych dializowanych w 2019⁴⁰;
- koszt 1 porady nefrologicznej⁴³ - przyjęto wizytę specjalistyczną W13.

W kosztach przeszczepu nerki⁵ uwzględniono:

- kwalifikację do przeszczepu i monitorowanie chorych zakwalifikowanych (procedury jednorazowe) na podstawie Zarządzenia Nr 171/2022/DSOZ (ambulatorium) oraz Zarządzenia Nr 87/2022/DSOZ (hospitalizacja), zakładając zgodnie z AE Levemir 2014⁴¹, że chorzy kwalifikowani są głównie w trybie ambulatoryjnym (90%);
- wstępną diagnostykę potencjalnego dawcy żywego zgodnie z Zarządzeniem Nr 87/2022/DSOZ - 6% przeszczepów zgodnie z danymi Poltransplant za 2021 rok⁴⁵;
- procedurę przeszczepu - koszt grupy JGP L94 na podstawie Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ;
- monitorowanie skutków leczenia u chorego po przeszczepie nerki - Zarządzenie Nr 171/2022/DSOZ - założono 1 wizytę w miesiącu, przy czym pierwszy miesiąc finansowany jest przez grupę L94, zatem 11 wizyt w pierwszym roku;
- leki i powikłania przeszczepu na podstawie AE Levemir 2014⁴¹ z uwzględnieniem wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem.⁴⁸

Tab. 24. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza podstawowa.

Zdarzenie	Koszt NFZ (SE), PLN/rok	Koszt wspólny (SE), PLN/rok	Źródło danych
PChN 1	██████████	██████████	Wyniki badania ankietowego, Zarządzenia Prezesa NFZ (Nr 127/2022/DSOZ, 87/2022/DSOZ, 171/2022/DSOZ,
PChN 2	██████████	██████████	
PChN 3a	██████████	██████████	
PChN 3b	██████████	██████████	
PChN 4	██████████	██████████	

⁵ Zgodnie z zaleceniami autorów modelu koszty przeszczepu nerki uwzględniono w komórce „Kidney transplant (initial cost)”, natomiast w komórce „Kidney transplant” wpisano 0.

Zdarzenie	Koszt NFZ (SE), PLN/rok	Koszt wspólny (SE), PLN/rok	Źródło danych
PChN 5 - przed RRT	██████████	██████████	143/2022/DSOZ), Obwieszczenie Ministra Zdrowia ¹⁴ , Statystyki NFZ ⁴⁹ , AE Levemir 2014 ⁴¹ oraz dane literaturowe ^{40,43,45}
Dializoterapia	69 057,42 (6 905,74)	69 057,42 (6 905,74)	
Przeszczep nerki	65 898,49 (6 589,85)	65 898,49 (6 589,85)	

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

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

Tab. 25. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza wrażliwości.

Zdarzenie	Koszt NFZ (SE), PLN/rok	Koszt wspólny (SE), PLN/rok
Minimalne koszty		
PChN 1	██████████	██████████
PChN 2	██████████	██████████
PChN 3a	██████████	██████████
PChN 3b	██████████	██████████
PChN 4	██████████	██████████
PChN 5 - przed dializą	██████████	██████████
Dializoterapia	62 151,68	62 151,68
Przeszczep nerki	59 308,64	59 308,64
Maksymalne koszty		
PChN 1	██████████	██████████
PChN 2	██████████	██████████
PChN 3a	██████████	██████████
PChN 3b	██████████	██████████
PChN 4	██████████	██████████
PChN 5 - przed dializą	██████████	██████████
Dializoterapia	75 963,17	75 963,17
Przeszczep nerki	72 488,34	72 488,34

9.3 Koszty zdarzeń

Koszt hospitalizacji z powodu niewydolności serca oszacowano jako średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP E31, E33, E34, E47, E50 i E53G na podstawie Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ.

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

Tab. 26. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza podstawowa.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ+chory	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4821,84 (482,18)	4821,84 (482,18)	Średnia ważona liczbą wystąpień ^{49,*} kosztów grup JGP E31, E33, E34, E47, E50 i E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ

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

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

Tab. 27. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza wrażliwości.

Zdarzenie	NFZ, PLN/zdarzenie	NFZ+chory, PLN/zdarzenie
Minimalne koszty		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4 339,65	4 339,65
Maksymalne koszty		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	5 304,02	5 304,02

9.4 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszt nadmiernej utraty płynów przyjęto jako koszt grupy JGP K26 (Zaburzenia wodno-elektrolitowe), cukrzycowej kwasicy ketonowej - jako koszt grupy JGP K37 (Cukrzyca ze stanami hiperglikemicznymi), natomiast koszt złamań - jako średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67 na podstawie Zarządzenia Nr 127/2022/DSOZ Prezesa NFZ.

Koszty hipoglikemii przyjęto jako koszt grupy JGP K35 (Cukrzyca z powikłaniami i inne stany hipoglikemiczne) oraz koszty zakupu glukagonu, przyjmując zgodnie z badaniem DCCT⁴⁶, że tylko 2,4% przypadków hipoglikemii jest leczona w ramach hospitalizacji, natomiast pozostałe 97,5% pacjentów przyjmuje glukagon. Sposób szacowania kosztów ciężkiej hipoglikemii oparto na metodzie wykorzystanej przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD).⁴⁷

Koszty amputacji oszacowano na podstawie AE Levemir 2014 z uwzględnieniem współczynników inflacji.⁴⁸

Tab. 28. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza podstawowa.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ+chory	
Nadmierna utrata płynów	1641,60 (164,16)	1641,60 (164,16)	JGP K26, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Ciężka hipoglikemia	120,27 (12,03)	123,39 (12,34)	JGP K35, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ, glukagon:

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ+chory	
			Obwieszczenie MZ ¹⁴ , badanie DCCT ^{46,47}
Złamania	5 270,48 (527,05)	5 270,48 (527,05)	Średnia ważona liczbą wystąpień ⁴⁹ kosztów grup JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Kwasica ketonowa	2 819,46 (281,95)	2 819,46 (281,95)	JGP K37, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Amputacja	12 375,56 (1 237,56)	12 375,56 (1 237,56)	JGP H72, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ, protezowanie: Obwieszczenie MZ ^{50,51} , powikłania: AE Levemir 2014 ⁴¹ po uwzględnieniu inflacji ⁴⁸ , rehabilitacja: Zarządzenie Nr 7/2022/DSOZ

Wszystkie SE założono na poziomie 10% wartości średnich.

Tab. 29. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza wrażliwości.

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN	
	NFZ	NFZ+chory
Minimalne koszty		
Nadmierna utrata płynów	1 477,44	1 477,44
Zdarzenia hipoglikemiczne	108,24	111,05
Złamania	4 743,43	4 743,43
Kwasica ketonowa	2 537,51	2 537,51
Amputacja	11 138,00	11 138,00
Maksymalne koszty		
Nadmierna utrata płynów	1 805,75	1 805,75
Zdarzenia hipoglikemiczne	132,30	135,73
Złamania	5 797,53	5 797,53
Kwasica ketonowa	3 101,41	3 101,41
Amputacja	13 613,11	13 613,11

10 Dyskontowanie

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia „Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych”.¹⁰

W związku z powyższym oraz zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji⁹ przyjęta stopa dyskontowa wynosi:

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

11 Podsumowanie założeń i parametrów modelu

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

Tab. 30. Podsumowanie parametrów w analizie podstawowej.

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Populacja	Subpopulacja z badania DAPA-CKD (eGFR ≥ 25 i < 60) Subpopulacja z badania DECLARE (DECLARE-CKD)	Zgodna z populacją wnioskowaną, dane nieopublikowane	8
Horyzont czasowy	Dożywotni	Wytyczne AOTMiT ⁹	5
Model przeżycia	Rozkład Weibulla	Najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego	8.4, 8.7.1
Częstości zdarzeń	Tab. 14	DAPA-CKD, DECLARE-CKD	8.7.2
Przejścia między stanami zdrowia	Tab. 15, Tab. 16, Tab. 17, Tab. 18	DAPA-CKD, DECLARE-CKD	8.7.3
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia		Badanie kliniczne DAPA-CKD, przyjęte w analizie ekonomicznej dla wcześniej analizowanego wskazania nefrologicznego dla DAPA ¹¹	8.8
Użyteczność stanów zdrowia	Tab. 20		8.10
Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		8.9
Utrata użyteczności z powodu zdarzeń niepożądanych	Tab. 20		8.10
		Obwieszczenie MZ ¹⁴ , dane Wnioskodawcy	9.1.1
Koszty leczenia standardowego, PLN/rok	• NFZ 149,43 • Wspólna 237,41	Obwieszczenie MZ ¹⁴ , komunikat DGL ³⁹	9.1.2
Koszty stanów zdrowia	Tab. 24	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ, 87/2022/DSOZ, 171/2022/DSOZ, 143/2022/DSOZ), Obwieszczenie MZ ¹⁴ , Statystyka NFZ ⁴⁹ , AE Levemir 2014 ⁴¹ , dane literaturowe ^{40,43,45}	9.2
Koszty zdarzeń	Tab. 26	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ, Statystyka NFZ ⁴⁹	9.3

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	Tab. 28	Zarządzenie Prezesa NFZ Nr 127/2022/DSOZ, 129/2022/DSOZ, 7/2022/DSOZ), Obwieszczenia MZ ^{14,50,51} , Statystyka NFZ ⁴⁹ , AE Levemir 2014 ⁴¹ , dane literaturowe ^{46,47}	9.4
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT ⁹	10

Tab. 31. Podsumowanie parametrów kosztowych w analizie podstawowej.

Parametry	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt zakupu leków, PLN/rok		
Leczenie standardowe (ACEI, ARB i statyny)	149,43	237,41
Koszt stanów zdrowia, PLN/rok, średnia (SE)		
PChN 1		
PChN 2		
PChN 3a		
PChN 3b		
PChN 4		
PChN 5 (przed terapią nerkozastępczą)		
Dializoterapia	69 057,42 (6 905,74)	69 057,42 (6 905,74)
Przeszczep nerki	65 898,49 (6 589,85)	65 898,49 (6 589,85)
Koszt zdarzeń, PLN/zdarzenie, średnia (SE)		
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4821,84 (482,18)	4821,84 (482,18)
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, PLN/zdarzenie, średnia (SE)		
Nadmierna utrata płynów	1641,60 (164,16)	1641,60 (164,16)
Ciężka hipoglikemia	120,27 (12,03)	123,39 (12,34)
Złamania	5 270,48 (527,05)	5 270,48 (527,05)
Kwasica ketonowa	2 819,46 (281,95)	2 819,46 (281,95)
Amputacja	12 375,56 (1 237,56)	12 375,56 (1 237,56)

12 Walidacja modelu

12.1 Walidacja wewnętrzna

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

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

Przyjęte przewidywania przeżycia z modelu porównano z danymi z badania klinicznego oraz z przeżyciem pacjentów z PChN i albuminurią oszacowane przez eksperta na etapie tworzenia modelu.

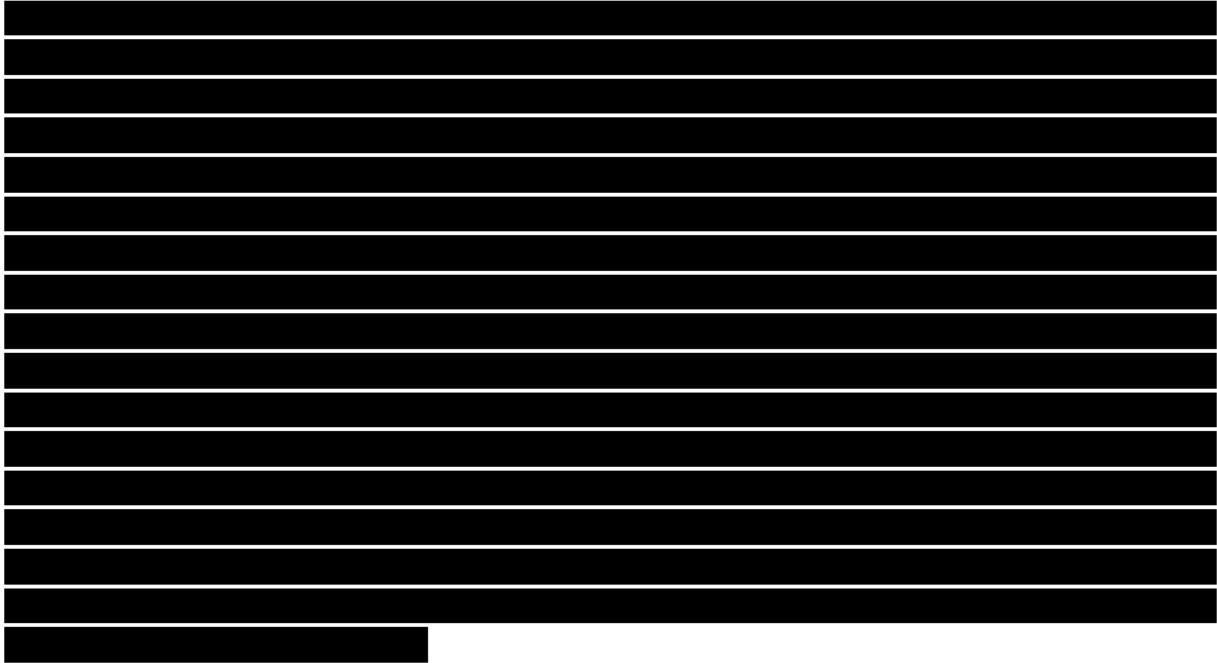
Krzywe Kaplana-Meiera pochodzące z ujednoliconego zestawu danych (DAPA-CKD i DECLARE-CKD) stratyfikowano w zależności od początkowego UACR (<200 mg/g dla pacjentów z niskim UACR i \geq 200 mg/g dla pacjentów z podwyższonym UACR). Oczekiwano, że u pacjentów we wcześniejszych stadiach CKD przy mniejszej albuminurii lub jej braku przeżycie będzie dłuższe. Ekstrapolacje danych z badania dla krzywej placebo przebiegały blisko górnej granicy 80% przedziału ufności oszacowań, co jest zgodne z oczekiwaniami.

Ryc. 26. Wykres walidacyjny dla przeżycia modelu w porównaniu z wykresem Kaplana-Meiera, rozkład Weibulla

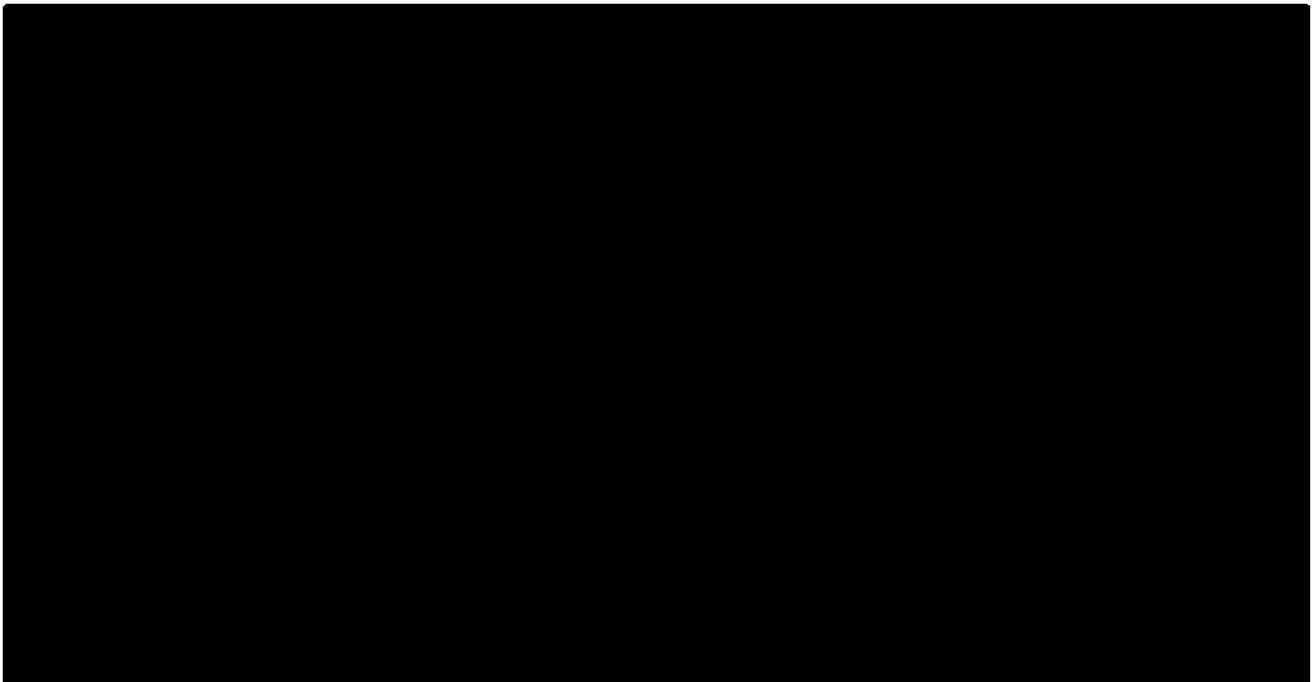


Ponadto, oceniono odsetek hospitalizacji z powodu niewydolności serca na podstawie danych obserwowanych w ujednoliconym zestawie danych (Ryc. 27).

Połączenie danych z badania DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD”, spowodowało, że wyniki będą się różniły od wcześniej opublikowanych danych klinicznych.



Ryc. 27. Wykres walidacyjny dla zdarzeń, rozkład Weibulla.

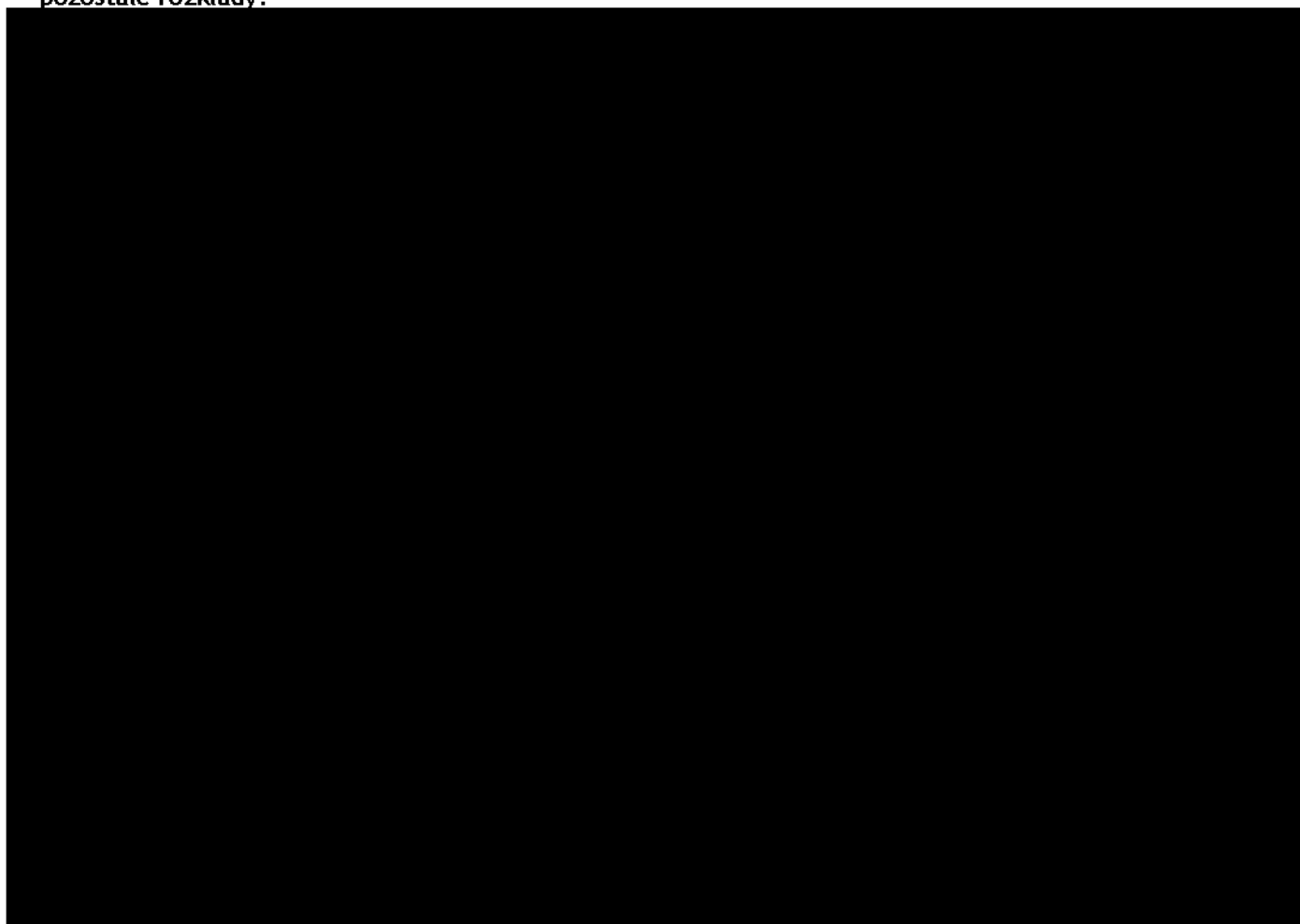


Ryc. 28. Analiza odchyień modelu od obserwowanych częstości zdarzeń.



Oprócz rozkładu Weibulla, najwyżej ocenione rozkłady zostały również nałożone na krzywe Kaplana-Meiera. Rozkłady wybrano na podstawie najniższej wartości AIC (patrz Tab. 6). Spośród nich wynik rozkładu Gompertza został wykreślony, ponieważ jego przewidywania dotyczące przeżycia, nawet w populacji z niskim UACR, nie zostały uznane za klinicznie wiarygodne. Wyniki dla rozkładów Weibulla (analiza podstawowa), logarytmicznego i gamma przedstawiono na Ryc. 29.

Ryc. 29. Wykres walidacyjny dla przeżycia modelu w porównaniu z wykresem Kaplana-Meiera, pozostałe rozkłady.



12.2 Walidacja konwergencji - przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

W celu przeprowadzenia walidacji konwergencji przeprowadzono przegląd systematyczny analiz ekonomicznych.

Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM⁵²/PRISMA⁵³, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych, przedstawiono w aneksie 19.1.

Kryteria włączenia:

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

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

- brak analizy kosztów-efektywności lub analizy kosztów-użyteczności dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek,

- abstrakty konferencyjne,
- publikacje w języku innym niż polski i angielski.

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 01.12.2022 r. zidentyfikowano 4 pełnotekstowe analizy ekonomiczne dla dapagliflozyny w populacji zbliżonej do wnioskowanej.

We wszystkich zidentyfikowanych pracach populacją docelową była populacja z badania DAPA-CKD lub subpopulacja z tego badania. Nie zidentyfikowano pełnotekstowych analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w populacji obejmującej chorych poza kryteriami włączenia do badania dla DAPA-CKD.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie metodyki, wyników i wniosków ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych - we wszystkich badaniach wykazano opłacalność leczenia dapagliflozyną.

Tab. 32. Zestawienie badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematyczny analiz ekonomicznych.

Autor	Kraj	Populacja	Źródło danych	Typa analizy	Różnica QALY	Różnica kosztów	Wyniki ICUR	Wnioski
Tisdale 2022 ⁵⁴	USA	eGFR 25-75 ml/min per 1,73 m ² , ACR 200-5000 mg/g bez cukrzycy	DAPA-CKD (subpopulacja) ⁵⁵	CUA	1,31	78 990 USD	60 297 USD/QALY	Stosowanie dapagliflozyny spełnia standardowe kryteria opłacalności przy progu 100 tys. USD
Vareesangthip 2022 ⁵⁶	Tajlandia	eGFR 25-75 ml/min per 1,73 m ² , ACR 200-5000 mg/g	DAPA-CKD	CUA	0,30	- 1320 USD	terapia dominująca (cost-saving)	Na podstawie DAPA-CKD stosowanie dapagliflozyny wiąże się z oszczędnościami w porównaniu z leczeniem standardowym.
McEwan 2022 ⁵⁷	UK	eGFR 25-75 ml/min per 1,73 m ² , ACR 200-5000 mg/g	DAPA-CKD	CUA	0,82	6822 USD	8 280 USD/QALY	U pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do badania DAPA-CKD dapagliflozyna jest kosztowo-efektywna.
	Niemcy			CUA	1,00	17 671 USD	17 623 USD/QALY	
	Hiszpania			CUA	0,96	11 186 USD	11 687 USD/QALY	
Kodera 2022 ⁵⁸	Japonia	eGFR 45-60 ml/min per 1,73 m ²	CKD-JAC59	CUA	0,3	1,2 mln JPY	4,03 mln JPY (29 282 USD/QALY)	Próg akceptowalności: 5 mln JPY. Wyniki zdawały się wykazywać akceptowalną opłacalność stosowania dapagliflozyny w stadium 3b PChN. Opłacalność dapagliflozyny w PChN w stadium 3a była niejednoznaczna.
		eGFR 30-44 ml/min per 1,73 m ²			0,6	0,1 mln JPY	0,12 mln JPY (871 USD/QALY)	

12.3 Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano żadnych badań efektywności praktycznej oraz innych doniesień umożliwiających porównanie z wynikami modelu, w związku z czym przeprowadzenie walidacji zewnętrznej było niemożliwe.

12.4 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

Przeprowadzono przegląd badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu. Strategie wyszukiwania oraz diagram wg QUOROM⁵²/PRISMA⁵³, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, oraz spis publikacji włączonych i wykluczonych z przeglądu systematycznego badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia przedstawiono w aneksie 19.2.

Kryteria włączenia:

- przeglądy systematyczne badań pierwotnych, przeprowadzone w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek;
- opracowania, w których przedstawiono wartości użyteczności dla stanów zdrowia uwzględnionych w modelu, tj. użyteczność podstawowa u chorych z przewlekłą chorobą nerek w zależności od stadium (konkretne wyniki oceny jakości życia), użyteczność podstawowa u chorych dializowanych i po przeszczepie nerki, spadek użyteczności związany z hospitalizacją z powodu niewydolności serca oraz zdarzeniami niepożądanymi (nadmierną utratą płynów, ciężką hipoglikemią, złamaniem, kwasicą ketonową i amputacją);
- opracowania, w których oceny użyteczności dokonano z zastosowaniem odpowiednich metod pomiaru, preferowana ocena kwestionariuszem EQ-5D;
 - w przypadkach braku doniesień dotyczących bezpośrednio użyteczności, poszukiwano również doniesień, w których wykorzystano kwestionariusze jakości życia, które wymagają algorytmów konwertujących na użyteczność;
- publikacje pełnotekstowe w języku polskim i angielskim.

Kryteria wykluczenia - publikacje niespełniające powyższych kryteriów włączenia:

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

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Do dnia 01.12.2021 r. zidentyfikowano 20 publikacji, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 5 przeglądów systematycznych badań opisujących użyteczności głównych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w populacji chorych z

przewlekłą chorobą nerek - patrz rozdz. 8.10 (1 dodatkowa publikacja w porównaniu do wcześniejszego raportu¹¹ - przegląd systematyczny Fletcher 2022⁶⁰).

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

12.4.1 Użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek

W poniższej tabeli przedstawiono wartości użyteczności stanów zdrowia u chorych z przewlekłą chorobą nerek odnalezione w ramach przeglądu. Zakres raportowych wartości dla przewlekłej choroby nerek mieści się w zakresie 0,54 do 0,88 w zależności od stopnia i badania. Obserwowane różnice wynikają z różnego zdefiniowania poszczególnych stanów zdrowia, różnic w charakterystyce chorych włączonych do badań oraz spodziewanych zmian użyteczności w czasie.

Z uwagi na fakt, iż zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji),⁹ w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu DAPA-CKD, które stanowi najbardziej wiarygodne i kompleksowe źródło danych dla analizowanej populacji chorych. W analizie wrażliwości przyjęto wartości przede wszystkim z badania Jesky 2016,³⁰ zidentyfikowanego w dwóch najnowszych przeglądach systematycznych użyteczności (Cooper 2020⁶¹ i Elshahat 2020⁶²). 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 modelu wykorzystano identyczne wartości jak we wcześniej analizowanym przez AOTMIT modelu ekonomicznym dla dapagliflozyny stosowanej w przewlekłej chorobie nerek.¹¹

Tab. 33. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek włączone do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
Fletcher 2022	11 badań*	24 161	bd	PChN stopnia 1-5 (bez dializoterapii)	EQ-5D-3L	0,882
	15 badań*	2 637		Dializoterapia	EQ-5D-3L	0,774
	1 badanie*	494		Przeszczep nerki	EQ-5D-3L	0,840
Cooper 2020	Briggs 2016	1767	22 krajów	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,75
				Złamania, dekrement krótkoterminowy	EQ-5D-3L	-0,31
				Złamania, dekrement długoterminowy	EQ-5D-3L	-0,12
				Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, dekrement krótkoterminowy	EQ-5D-3L	-0,08
				Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, dekrement długoterminowy	EQ-5D-3L	-0,04
				Niewydolność serca, dekrement krótkoterminowy	EQ-5D-3L	-0,10
				Niewydolność serca, dekrement długoterminowy	EQ-5D-3L	-0,11
	Davison 2008	185	Kanada	Dializoterapia niezdefiniowana	HUI-2 HUI-3	0,74 0,58
	Davison 2009	185	Kanada	Dializoterapia niezdefiniowana	SF-6D	0,67
	Gorodetskaya 2005	50 PChN st. 3 65 PChN st. 4 28 PChN st. 5 271 hemodializoterapia 38 dializoterapia niezdefiniowana	USA	PChN b	HUI-3	0,67
Hemodializoterapia				HUI-3	0,55	
Dializoterapia niezdefiniowana				HUI-3	0,54	
				HUI-3	0,54	
				HUI-3	0,54	
Jardine 2017	200	Australia, Chiny, Kanada,	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,78	

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
			Nowa Zelandia			
	Jesky 2016	29 PChN st. 2 45 PChN st. 3a 173 PChN st. 3b 423 PChN st. 4 75 PChN st. 5	UK	PChN stopnia 2 PChN stopnia 3a PChN stopnia 3b PChN stopnia 4 PChN stopnia 5	EQ-5D-3L EQ-5D-3L EQ-5D-3L EQ-5D-3L EQ-5D-3L	0,85 0,80 0,80 0,74 0,73
	Lee 2005	99 hemodializoterapia 74 dializoterapia otrzewnowa 209 PChN st. 5 po przeszczepie	UK	Hemodializoterapia Dializoterapia otrzewnowa PChN stopnia 5 po przeszczepie	EQ-5D-3L EQ-5D-3L EQ-5D-3L	0,44 0,53 0,71
	Manns 2002	128	Kanada	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,60
	Manns 2009	51	Kanada	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,69
	Neri 2011	368 172 172 51 51 19 19	USA	PChN stopnia 1-2 po przeszczepie PChN stopnia 3 po przeszczepie PChN stopnia 4 po przeszczepie PChN stopnia 5 po przeszczepie	HUI3 EQ-5D-3L HUI3 EQ-5D-3L HUI3 EQ-5D-3L HUI3	0,79 0,87 0,75 0,87 0,74 0,82 0,67
	Ortega 2013	126 80	Hiszpania	PChN niezdefiniowanego stopnia	SF-6D SF-6D	0,77 0,76
	Pan 2018	315	Chiny	Hemodializoterapia	SF-6D	0,75
	Wong 2019	135 41 118	Hong Kong	Hemodializoterapia	SF-6D SF-6D SF-6D	0,73 0,78 0,79

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
		103		Dializoterapia otrzewnowa	SF-6D	0,78
Elshahat 2020	Li 2017	512	UK	Przeszczep nerki	EQ-5D-5L	0,83
	Eriksson 2016	243	Kraje Nordyckie	PChN st. 1-3	EQ-5D-3L	0,86
				VAS	81,7	
				PChN st. 4-5	EQ-5D-3L	0,79
				VAS	70,4	
				Hemodializoterapia lub dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D-3L	0,68
				VAS	60,1	
	Przeszczep nerki	EQ-5D-3L	0,82			
	VAS	76,7				
	Goldsmith 2016	1336	Europa	PChN st. 3-4	EQ-5D-3L	0,76
Gunalay 2018	60	Turcja	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L	0,60	
			VAS	66,7		
			Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D-3L	0,68	
			VAS	58,1		
Van Haalen 2018	2233	Francja, Niemcy, Włochy, UK, Hiszpania, USA	PChN st. 3	EQ-5D-3L	0,82	
			PChN st. 4	EQ-5D-3L	0,78	
			PChN st. 5	EQ-5D-3L	0,71	
Jesky 2016	745	UK	PChN st. 1-2	EQ-5D-3L	0,85	
			VAS	50		
			PChN st. 3	EQ-5D-3L	0,80	
			VAS	70		
			PChN st. 4	EQ-5D-3L	0,74	
			VAS	60		

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
				PChN st. 5	EQ-5D-3L VAS	0,73 55
	Lowney 2015	893	Anglia, Irlandia	Hemodializoterapia	EQ-5D-3L VAS	0,58 58,3
	Mckercher 2018	95	Australia	PChN st. 5	EQ-5D-3L	0,75
Liem 2008	Sennfalt 2002	27	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,44
				Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D index	0,65
				Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,86
	Lee 2005	99 hemodializoterapia 74 dializoterapia otrzewnowa 209 przeszczep nerki	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,44
				Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D index	0,53
				Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,71
	De Wit 2002	69	Bd	Hemodializoterapia	EQ-VAS	0,60
	Manns 2003	151 hemodializoterapia 41 dializoterapia otrzewnowa	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,62
Dializoterapia otrzewnowa				EQ-VAS	0,60	
				EQ-5D index	0,56	
	EQ-VAS	0,65				
Wasserfallen 2004	455 hemodializoterapia 50 dializoterapia otrzewnowa	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,62	
			Dializoterapia otrzewnowa	EQ-VAS	0,60	
				EQ-5D index	0,58	
	EQ-VAS	0,61				
Cleemput 2003	29	Bd	Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,73	
Greiner 2001	58	Niemcy	Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,86	
Moons 2003	350	Bd	Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,80	
				EQ-VAS	0,75	

Opracowanie wtórne	Badanie pierwotne	Liczebność populacji	Kraj	Stan	Metoda pomiaru	Wartość
	Polsky 2001	65-70	Bd	Przeszczep nerki	EQ-VAS	0,53-0,65 0,82-0,84
	Roderick 2005	269-314	Anglia, Walia	Hemodializoterapia	EQ-5D index EQ-VAS	0,60 0,59-0,60
	De Wit 2001	37-59	Bd	Dializoterapia otrzewnowa	EQ-VAS	0,61
Wyld 2012	Lee 2005	99 hemodializoterapia 74 dializoterapia otrzewnowa 178 przeszczep nerki	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,44
				Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D index	0,53
				Przeszczep nerki	EQ-5D index	0,71
	Manns 2002	128	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,60
Manns 2003	151 hemodializoterapia 41 dializoterapia otrzewnowa	Bd	Hemodializoterapia Dializoterapia otrzewnowa	EQ-5D index EQ-5D index	0,62 0,56	
Manns 2007	25-26	Bd	Hemodializoterapia	EQ-5D index	0,58-0,71	

* łącznie 28 badań, nie wyszczególniono badań pierwotnych na podstawie których oszacowano wartości użyteczności.

Tab. 34. Dekrementy użyteczności dla pozostałych uwzględnionych w modelu zdarzeń.

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

13 Analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ ws. minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.^{9,10}

Stabilność wyników analizy podstawowej (ang. *base case analysis*, BC) testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników (patrz rozdz. 13.1) oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu (patrz rozdz. 13.2).

13.1 Deterministyczna analiza wrażliwości

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

Kluczowe dane wejściowe wśród parametrów modelu obejmowały: odsetek pacjentów z niskim i podwyższonym UACR, rozkład śmiertelności, koszty stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych, użyteczności stanów zdrowia i horyzont czasowy analizy. Przedmiotem deterministycznej analizy wrażliwości są również, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i wyników zdrowotnych) oraz [REDACTED]

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

Tab. 35. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych	Rozdział danych
1A	Odsetek pacjentów z niskim i podwyższonym UACR	██████████	Stengel 2019	██████████	██████████	8.6
1B				██████████	██████████	8.6
2	Rozkład śmiertelności, funkcja przeżycia	Weibulla	Najlepsze dopasowanie zgodnie z opinią ekspertów	Gamma	Alternatywne dopasowanie*	8.4
3A	Koszt stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia standardowego	Tab. 25, Tab. 27, Tab. 29	Wyniki badania ankietowego, Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ	Minimalne koszty zdarzeń (-10%, Tab. 25), leczenie standardowe wg obwieszczenia MZ ¹⁴ (Tab. 23)	Założenie arbitralne	9.2, 9.3, 9.4
3B				Maksymalne koszty zdarzeń (+10%), Tab. 25	Założenie arbitralne	
4	Użyteczności stanów zdrowia	Tab. 20	DAPA-CKD ¹² /Golicki 2019 ²⁸	Tab. 20	Dane literaturowe	8.10
5	Horyzont czasowy	Dożywotni	Wytyczne AOTMiT ⁹	10 lat	Alternatywny horyzont czasowy	5
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT ⁹	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT ⁹	10
7	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	9.1.1

* przyczyny wykluczenia rozkładu Gomperta - rozdz. 8.4, natomiast przeżycie oszacowane na podstawie pozostałych rozkładów jest wyższe niż przeżycie całkowite w populacji ogólnej Polski u osób w wieku ██████████ (patrz rozdz. 19.4).

13.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

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

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

Wyniki analizy przeprowadzonej w poszczególnych wariantach przedstawiono w postaci tabelarycznej (średnia) oraz graficznej za pomocą wykresów rozrzutu (ang. *scatterplot*) wyników 500 iteracji na płaszczyźnie kosztów-użyteczności przedstawiających zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (każdy z punktów przedstawia oszacowanie uzyskane w pojedynczym powtórzeniu). Wyniki przedstawiono również w postaci krzywych akceptowalności (ang. *cost-effectiveness acceptability curve*, CEAC) - na osi pionowej odłożono prawdopodobieństwo, z jakim dapagliflozyna jest kosztowo-efektywna przy skłonności do zapłaty za dodatkową jednostkę QALY - oś pozioma.

13.3 Analiza progowa

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

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań¹⁰, w niniejszej analizie oszacowano ceny zbytu netto analizowanej technologii, przy której koszt dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy, tj. **175 926 PLN/QALY**. Oszacowania przeprowadzono dla wszystkich wariantów analizy deterministycznej, tj. analizy podstawowej i jednoczynnikowej analizy wrażliwości.

The table content is completely redacted with black bars.

14 Wyniki analizy

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej, deterministycznej i probabilistycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 13) oraz przeprowadzono analizę progową dla analizy podstawowej i poszczególnych scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości (opis patrz rozdz. 13.3).

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

14.1 Perspektywa NFZ

14.1.1 Analiza podstawowa

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

Tab. 36. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

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

Tab. 37. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.

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

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

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

14.1.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 13.1.

Współczynniki ICUR we wszystkich analizowanych wariantach są znacznie poniżej progu opłacalności, który aktualnie wynosi 175 926 PLN/QALY.

[Redacted content]

Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	■	■	■	■	■	■	■
1A	■	■	■	■	■	■	■
1B	■	■	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■	■	■
3A	■	■	■	■	■	■	■
3B	■	■	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■	■	■

14.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

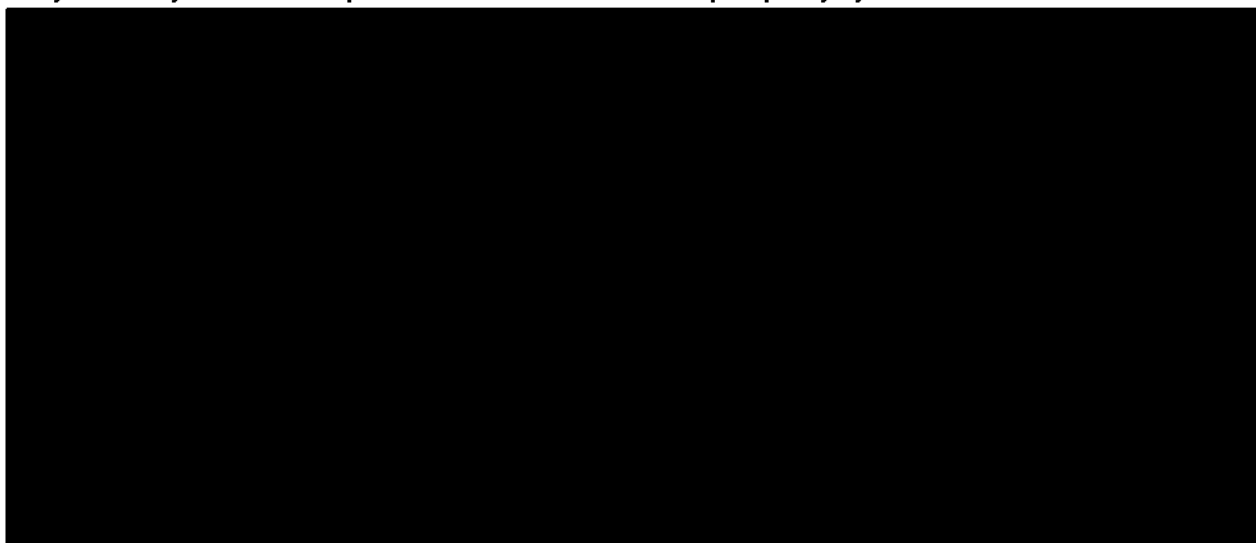
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z placebo wyniosła [REDACTED], natomiast średnia różnica QALY - [REDACTED]. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności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

Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.

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

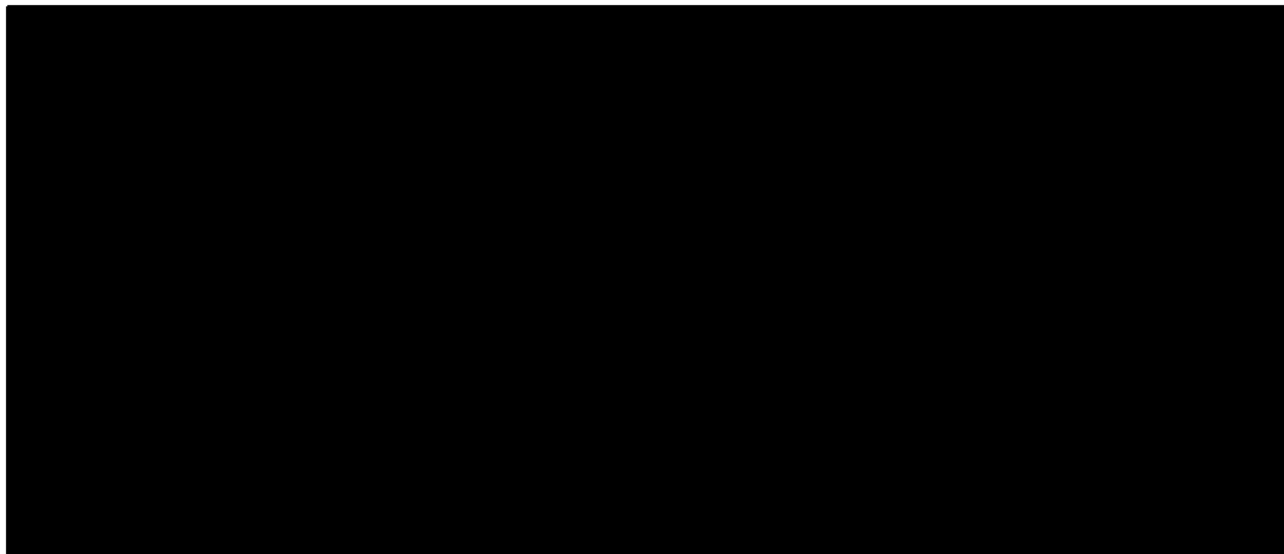
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia dapagliflozyną w porównaniu ze stosowaniem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

Ryc. 30. Wykres *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 175 926 PLN.

Ryc. 31. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ.



14.1.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 175 926 PLN/QALY.

Tab. 41. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ

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

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto - korekta odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto - bez korekty odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %
1A	■	■	■	■	■
1B	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3A	■	■	■	■	■
3B	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■



Tab. 42. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto - korekta odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %	Cena progowa zbytu netto - bez korekty odpłatności, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	■	■	■	■	■
1A	■	■	■	■	■
1B	■	■	■	■	■
2	■	■	■	■	■
3A	■	■	■	■	■
3B	■	■	■	■	■
4	■	■	■	■	■
5	■	■	■	■	■
6	■	■	■	■	■
7	■	■	■	■	■

14.2 Perspektywa wspólna

14.2.1 Analiza podstawowa

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

Tab. 43. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.

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

Tab. 44. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

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

Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Parametr	ICUR, PLN/QALY	ICER, PLN/LYG
DAPA vs PLA	[REDACTED]	[REDACTED]

14.2.2 Deterministyczna analiza wrażliwości

Deterministyczną analizę wrażliwości przeprowadzono zmieniając kolejno poszczególne czynniki, mające wpływ na końcowe oszacowania kosztów oraz wyników zdrowotnych. Zestawienie parametrów analizowanych wariantów analizy znajduje się w rozdz. 13.1.

Współczynniki ICUR we wszystkich analizowanych wariantach są znacznie poniżej progu opłacalności, który aktualnie wynosi 175 926 PLN/QALY.

[Redacted content]

Tab. 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

Wariant	Δ koszty, PLN	Analiza kosztów-użyteczności			Analiza kosztów-efektywności		
		Δ QALY	ICUR, PLN/QALY	Zmiana	Δ LYG	ICER, PLN/LYG	Zmiana
BC	█	█	█		█	█	
1A	█	█	█	█	█	█	█
1B	█	█	█	█	█	█	█
2	█	█	█	█	█	█	█
3A	█	█	█	█	█	█	█
3B	█	█	█	█	█	█	█
4	█	█	█	█	█	█	█
5	█	█	█	█	█	█	█
6	█	█	█	█	█	█	█
7	█	█	█	█	█	█	█

14.2.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

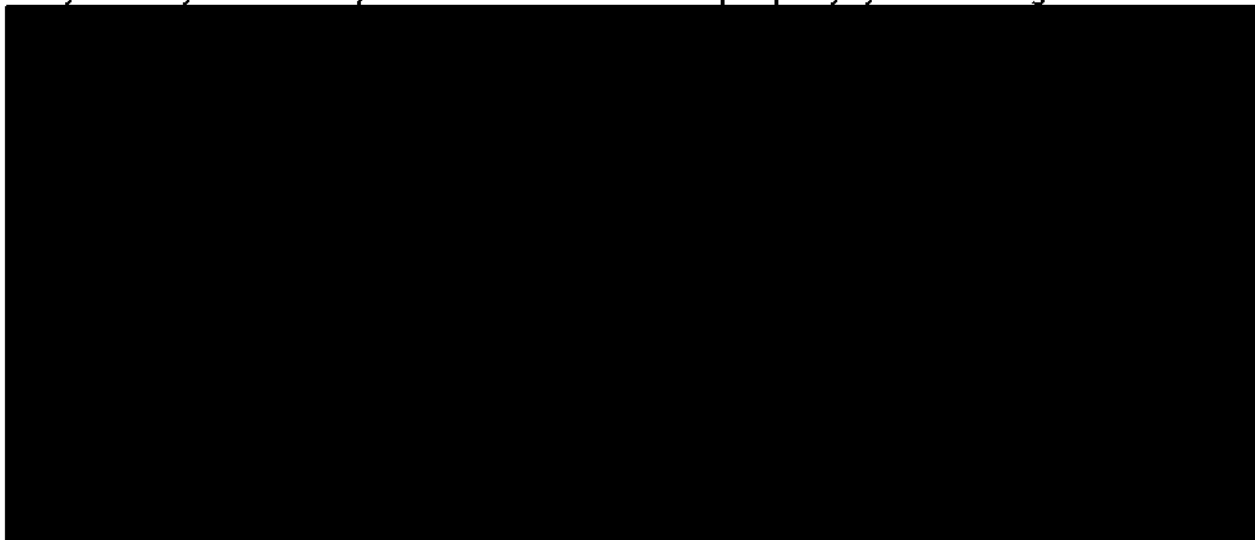
Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (500 iteracji) wskazały, że w dożywotnim horyzoncie analizy średnia różnica całkowitych kosztów w ramieniu dapagliflozyny w porównaniu z placebo wyniosła █, natomiast średnia różnica QALY - █. Uzyskany współczynnik przyrostu kosztów do użyteczności wyniósł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

Tab. 47. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego.

	DAPA	PLA	Różnica
	średnia	średnia	
Koszty, PLN	█	█	█
QALY	█	█	█
ICUR, PLN/QALY			█

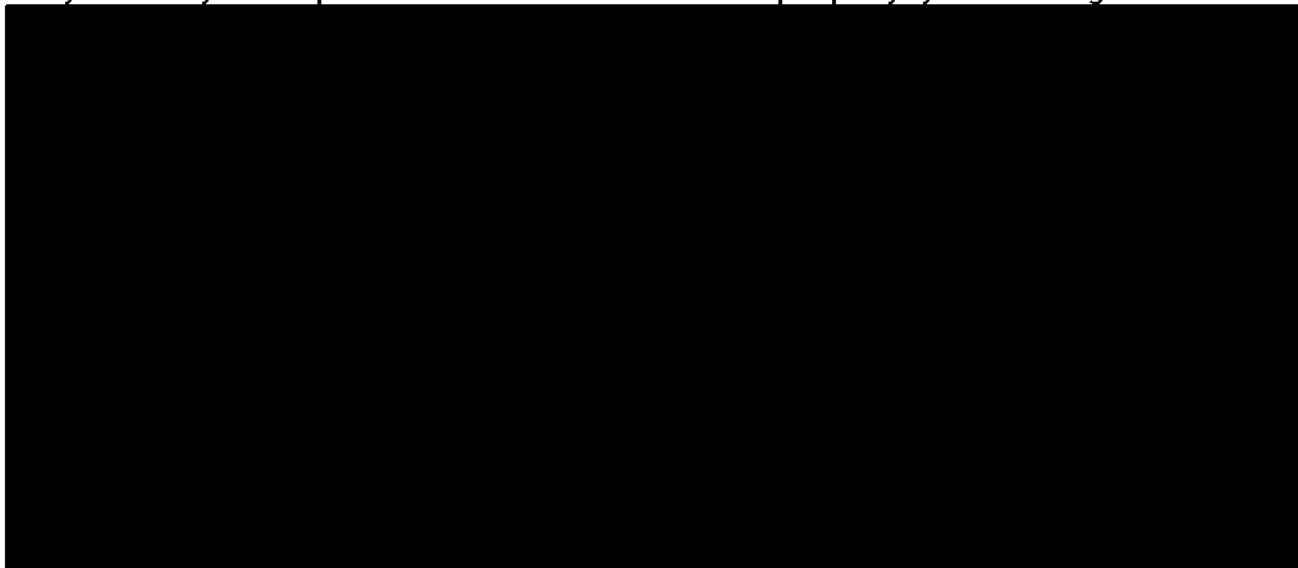
Na poniższym wykresie typu *scatter plot* przedstawiono zależność różnicy w kosztach porównywanych terapii do różnicy w ich efektach (QALY). Zdecydowana większość wyników mieści się w prawym górnym kwadrancie wskazując na wyższe koszty i efekty stosowania leczenia dapagliflozyną w porównaniu ze stosowaniem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

Ryc. 32. Wykres *scatter plot*: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.



Na podstawie wygenerowanych krzywych akceptowalności można wnioskować, że prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny dla skuteczności ocenionej w postaci lat życia w pełnym zdrowiu (QALY) wynosi 100% dla progu 175 926 PLN.

Ryc. 33. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.



14.2.4 Analiza progowa

W poniższej tabeli zebrano oszacowane ceny zbytu netto za opakowanie dapagliflozyny, przy których współczynniki kosztów użyteczności dla analizowanych scenariuszy są równe wysokości progu opłacalności, tj. 175 926 PLN/QALY (trzykrotność wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca).

Szukano takiej zmiany ceny dapagliflozyny, dla której wartość ICUR wyniesie 175 926 PLN/QALY.

Tab. 48. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	■	■	■
1A	■	■	■
1B	■	■	■
2	■	■	■
3A	■	■	■
3B	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■

Tab. 49. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego.

Wariant	Cena zbytu netto, PLN/opak.	Cena progowa zbytu netto, PLN/opak.	Zmiana, %
BC	■	■	■
1A	■	■	■
1B	■	■	■
2	■	■	■
3A	■	■	■
3B	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■

15 Ograniczenia

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania klinicznego DAPA-CKD¹² i DECLARE-TIMI 58¹⁷. Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i rozszerzono do ACR $\geq 30 \text{ mg/g}$. Z tego względu, brakujące dane dla ACR 30-200 mg/g uzupełniono wynikami z badania klinicznego DECLARE-TIMI 58, co niosło za sobą szereg założeń i ograniczeń, ponieważ w badaniu DECLARE-TIMI 58 wszyscy uczestnicy badania mieli cukrzycę typu 2 bez zdefiniowanej PChN, a celem badania była ocena sercowo-naczyniowych punktów końcowych, a nie nerkowych. Niemniej, wydaje się, że przyjęte założenia (rozdz. 7 i 8) pozwoliły na opracowanie modelu, który dobrze odzwierciedla skuteczność dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych.

Ograniczeniem analizy może być brak aktywnego komparatora - zgodnie z aktualną praktyką kliniczną komparatorem dla dapagliflozyny jest placebo, rozumiane jako kontynuacja dotychczasowej terapii, w tym stosowanie głównie leków ACEI/ARB i statyn zgodnie z badaniami klinicznymi DAPA-CKD.^{12,17}

W celu uwzględnienia wszystkich przyszłych kosztów i wyników zdrowotnych, w analizie podstawowej przyjęto dożywotni horyzont czasowy, co spowodowało konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych DAPA-CKD¹² i DECLARE-TIMI 58¹⁷. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

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

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

Każdemu z modelowanych stanów zdrowia przypisano użyteczności. Z uwagi na fakt, iż zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowując analizę użyteczności kosztów, należy myśleć w kategoriach zestawów użyteczności (otrzymanych tą samą metodą, jeśli to tylko możliwe - pochodzących z jednego badania, dobrze dopasowanych do stanów zdrowia wyróżnionych w modelu i charakterystyki analizowanej populacji),⁹ w analizie podstawowej wykorzystano wartości użyteczności oszacowane w badaniu DAPA-CKD¹², które stanowi najbardziej wiarygodne i kompleksowe źródło danych dla analizowanej populacji chorych. [REDACTED]

W analizie wrażliwości przyjęto wartości przede wszystkim z badania Jesky 2016,³⁰ zidentyfikowanego w dwóch najnowszych przeglądach systematycznych użyteczności (Cooper 2020⁶¹ i Elshahat 2020⁶²). 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. Tym samym koszty pośrednie stanowią element uzupełniający (poprawiający wyniki), ale nie wpływający na bezpośrednią ocenę kosztowej efektywności terapii.

Koszty uwzględnione w modelu obejmowały: koszt dapagliflozyny, koszty leczenia standardowego (ACEI/ARB i statyny), koszty zdarzeń (hospitalizacja z powodu niewydolności serca) oraz koszty zdarzeń niepożądanych (nadmierna utrata płynów, ciężka hipoglikemia, złamanie, kwasica ketonowa, amputacja). Mając na uwadze stosowanie dapagliflozyny jako leku dodawanego do leczenia standardowego oraz przy konserwatywnym założeniu utrzymania dotychczasowego dawkowania leków z terapii standardowej można założyć, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion, a jedyną dodatkową składową lekową jest koszt dapagliflozyny. Mimo to, w celu pokazania pełnego kosztu terapii w analizowanym wskazaniu, w niniejszym modelu przedstawiono również koszt leczenia standardowego.

Podczas szacowania kosztów korzystano z aktualnych Zarządzeń Prezesa NFZ (Nr 127/2022/DSOZ, 87/2022/DSOZ, 171/2022/DSOZ, 129/2022/DSOZ, 143/2022/DSOZ, 7/2022/DSOZ), Obwieszczeń Ministra Zdrowia^{14,50,51}, Statystyki NFZ⁴⁹, Analizy ekonomicznej Levemir 2014⁴¹ oraz danych literaturowych.^{40,43,45,46,47} Niniejsza analiza odpowiada stanowi na styczeń 2023 r. Ze względu na możliwą publikację nowych Obwieszczeń Ministra Zdrowia, raportu refundacyjnego i Zarządzeń Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia wyceny procedur i pozostałe koszty mogą ulegać niewielkim zmianom.

Stabilność wyników analizy podstawowej testowano na dwa sposoby: poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości (ang. *sensitivity analysis*, SA) podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które miały najbardziej krytyczny wpływ na stabilność wyników oraz probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA), którą przeprowadzono w celu łącznej oceny niepewności parametrów modelu. W ramach jednokierunkowych analiz wrażliwości uwzględniono: alternatywne odsetki pacjentów z niskim i podwyższonym UACR, rozkład gamma, minimalne i maksymalne koszty stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych zwiększone i zmniejszone o 10% (założenie arbitralne; w kosztach minimalnych dodatkowo uwzględniono koszt opieki standardowej zgodnie z obwieszczeniem MZ), użyteczności stanów zdrowia na podstawie opublikowanej literatury, krótszy horyzont czasowy analizy (10 lat), wartości stopy dyskontowej (0% dla kosztów i efektów zdrowotnych) oraz

Do 01.12.2022 r. zidentyfikowano 4 pełnotekstowe analizy ekonomiczne dla dapagliflozyny w populacji zbliżonej do wnioskowanej. We wszystkich zidentyfikowanych pracach populacją docelową była populacja z badania DAPA-CKD lub subpopulacja z tego badania, jednak nie zidentyfikowano pełnotekstowych analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w populacji

obejmującej chorych poza kryteriami włączenia do badania dla DAPA-CKD. Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych konsekwentnie wskazywały na opłacalność stosowania dapagliflozyny w PChN, jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pomimo wzrostu kosztów.

16 Dyskusja

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Głównym źródłem danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek jest randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby - badanie DAPA-CKD.¹² Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i rozszerzono do ACR ≥ 30 mg/g. Z tego względu, brakujące dane dla ACR 30-200 mg/g uzupełniono wynikami z badania klinicznego DECLARE-TIMI 58, co niosło za sobą szereg ograniczeń, ponieważ w badaniu DECLARE-TIMI 58 wszyscy uczestnicy badania mieli cukrzycę typu 2 bez zdefiniowanej PChN, a celem badania była ocena sercowo-naczyniowych punktów końcowych, a nie nerkowych. Niemniej, wydaje się, że przyjęte założenia (rozdz. 7 i 8) pozwoliły na opracowanie modelu, który dobrze odzwierciedla skuteczność dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych.

W analizowanej populacji chorych zastosowanie dapagliflozyny pozwala na wydłużenie życia o [REDACTED] (wartość zdyskontowana) oraz [REDACTED] życia skorygowanych o jakość (wartość zdyskontowana) w porównaniu do placebo (kontynuacji dotychczasowej terapii). Jednocześnie stosowanie dapagliflozyny generuje w horyzoncie dożywotnym większe wydatki w porównaniu do placebo [REDACTED]. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi [REDACTED] z perspektywy NFZ i [REDACTED] z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przy zastąpieniu placebo przez dapagliflozynę wynosi [REDACTED] **z perspektywy NFZ i [REDACTED] PLN/QALY z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, a więc jest znacznie niższy niż oficjalnie przyjęty przez AOTMiT ujednoczony próg opłacalności dla leków w Polsce (175 926 PLN/QALY).**

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

Przeprowadzona analiza wrażliwości w odniesieniu do kluczowych czynników wykazała względną stabilność oszacowań wariantów analizy. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKCYJNE BLOKI]

Należy podkreślić, że pomimo niepewności zastosowanych parametrów analizy i testowania kilku scenariuszy w ramach analizy wrażliwości, wszystkie spośród uzyskanych wyników były znacznie poniżej prognozy opłacalności.

Wyniki odnalezionych analiz ekonomicznych (patrz rozdz.12.2) konsekwentnie wskazywały na opłacalność stosowania dapagliflozyny, jako terapii dodanej do leczenia standardowego, pomimo wzrostu kosztów.

[REDAKCYJNE BLOKI]

Dane epidemiologiczne w pełni uzasadniają stwierdzenie, że **przewlekła choroba nerek jest poważnym problemem społecznym**.⁶³ Przewlekła choroba nerek jest traktowana jako jedna z chorób cywilizacyjnych (obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych) istała się celem działań, które mają poprawić metody zapobiegania, wczesnego wykrywania i leczenia chorób nerek. W przyszłości ma to pozwolić na poprawę rokowania u chorych oraz **na zmniejszenie stale wzrastających kosztów ich leczenia, rehabilitacji i udzielanej im pomocy socjalnej**.⁶⁴

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. **Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach, już przy UACR 30-199 mg/g, może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych**.⁶⁵ Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty leczenia nerkozastępczego, należy dążyć wszelkimi staraniami, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek i dostępności do wszystkich form leczenia, w tym dapagliflozyny, na wczesnych etapach PChN**.⁶⁶ **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%),⁴⁰ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością, m.in. poprzez podawanie dapagliflozyny we wczesnych stadiach PChN, tj. przy eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-200 mg/g.**

Refundacja nowoczesnych leków w leczeniu przewlekłej choroby nerek przy warunku ograniczającym realny dostęp do terapii powoduje, że nadal istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłącznie powiększać. W kontekście dostępnych dowodów naukowych **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w obszarze chorób nerek zarówno wymiarze klinicznym, jak i ekonomicznym (m.in. odroczenie przewlekłej dializoterapii i przeszczepu nerki, mniej hospitalizacji z powodu niewydolności serca).**

Jest to obok cukrzycy i niewydolności serca trzecie wskazanie dla dapagliflozyny, dla którego wykazano wysoką kosztową-efektywność. Wzajemne dopełnianie się dostępnych klinicznych dowodów naukowych dla powyższych wskazań, przy niskich kosztach terapii, wskazuje na wielowymiarową korzyść z dostępu do leczenia dapagliflozyną.

17 Wyniki końcowe

Analiza z perspektywy NFZ

- Dodatkowe koszty na poziomie ■ dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie ■. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad ■.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ■. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

Analiza z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta

- Dodatkowe koszty na poziomie ■ dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo pozwalają na uzyskanie dodatkowego ■. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) oszacowano na poziomie ■. Prawdopodobieństwo kosztowej efektywności dapagliflozyny wynosi 100% przy progu opłacalności na poziomie 175 926 PLN/QALY. Aby współczynnik kosztów-użyteczności był równy progowi należałoby cenę zbytu netto dapagliflozyny zwiększyć ponad ■.
- Inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) przeprowadzonej analizy wrażliwości mieściły się w zakresie od ■. Należy zauważyć, że wszystkie wyniki są znacznie niższe od wartości progowej dla ICUR, tj. 175 926 PLN/QALY.

18 Podsumowanie i wnioski końcowe

Celem analizy była ocena kosztów-efektywności i kosztów-żyteczności stosowania dapagliflozyny (Forxiga®) w porównaniu z placebo (kontynuacją dotychczasowej terapii) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W analizie kosztów-żyteczności, zgodnie z problemem decyzyjnym, wykorzystano model ekonomiczny udostępniony przez firmę AstraZeneca. Pierwotnie model został wykonany przez ██████████

Model został następnie adaptowany do warunków polskich. Adaptacja modelu do warunków polskich objęła dane dotyczące kosztów jednostkowych terapii, kosztów poszczególnych stanów zdrowia, kosztów zdarzeń, a także kosztów leczenia działań niepożądanych. Ponadto, wartości użyteczności uzyskane w badaniu DAPA-CKD przeliczono z użyciem polskiego zestawu wartości użyteczności²⁸ oraz uwzględniono w modelu polskie tablice trwania życia.²²

W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki randomizowanych badań klinicznych DAPA-CKD¹² oraz DECLARE-TIMI 58¹⁷ (dane nieopublikowane dla subpopulacji wskazanej we wniosku).

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

Dapagliflozyna stosowana w analizowanej populacji chorych przynosi choremu korzyści m.in. w postaci wydłużenia życia o ██████████ w pełnym zdrowiu. Niewielkie dodatkowe koszty związane ze stosowaniem dapagliflozyny powodują, że wyniki analizy ekonomicznej są wielokrotnie niższe od wartości progowej dla ICUR. Wskazuje to na bardzo wysoką kosztową-efektywność dapagliflozyny w porównaniu z placebo, przy **wielokrotnie niższym wskaźniku ICUR niż oficjalnie przyjęty przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce** ██████████

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

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

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

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. **Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach, już przy UACR 30-199 mg/g, może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych**. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty leczenia nerkozastępczego, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia, w tym dapagliflozyny, na wczesnych etapach PChN. **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednio leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%), niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością, m.in. poprzez podawanie dapagliflozyny we wczesnych stadiach PChN, tj. przy eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-200 mg/g.**

Refundacja nowoczesnych leków w leczeniu przewlekłej choroby nerek przy warunku ograniczającym realny dostęp do terapii powoduje, że nadal istnieje niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Mając na względzie starzejące się społeczeństwo potrzeby te będą się wyłącznie powiększać. W kontekście dostępnych dowodów naukowych **dapagliflozyna stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w obszarze chorób nerek zarówno wymiarze klinicznym, jak i ekonomicznym (m.in. odroczenie przewlekłej dializoterapii i przeszczepu nerki, mniej hospitalizacji z powodu niewydolności serca)**. Jest to obok cukrzycy i niewydolności serca trzecie wskazanie dla dapagliflozyny, dla którego wykazano wysoką kosztową-efektywność. Wzajemne dopełnianie się dostępnych klinicznych dowodów naukowych dla powyższych wskazań, przy niskich kosztach terapii, wskazuje na wielowymiarową korzyść z dostępu do leczenia dapagliflozyną.

19 Aneks

19.1 Przegląd systematyczny analiz ekonomicznych

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

W ramach przeglądu systematycznego badań dotyczących analiz ekonomicznych przeprowadzono aktualizację wyszukiwania przeprowadzonego w Analizie ekonomicznej dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (wcześniej wnioskowane wskazanie refundacyjne¹¹). Ze względu na niewielką liczbę trafień nie zastosowano formalnej daty odcięcia dla wyszukiwania.

W procesie wyszukiwania zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (*PubMed*), EMBASE (EMBASE.com), *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii, w oparciu o filtry proponowane przez *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.⁶⁷

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

Elektroniczne systemy baz danych zostały przeszukiwane z datą odcięcia do 01.12.2022 r. Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████
W toku prac nie zidentyfikowano publikacji spełniających kryteria włączenia.

Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.12.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Costs and cost analysis [mh]	261 092
#2	Cost allocation [mh]	2 017
#3	Cost-benefit analysis [mh]	91 053
#4	Cost control [mh]	34 075
#5	Cost savings [mh]	12 647
#6	Cost of illness [mh]	32 560
#7	Cost sharing [mh]	4 740
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	261 092
#9	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	3
#10	dapagliflozin [tw]	2 333
#11	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	53
#12	xigduo [tw]	10

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	2 337
#14	"renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms]	131 010
#15	Chronic kidney disease	195 482
#16	Chronic renal disease	192 071
#17	#14 OR #15 OR #16	214 117
#18	#8 AND #13 AND #17	3

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 01.12.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'Cost benefit analysis'/exp	91 994
#2	'Cost effectiveness analysis'/exp	172 910
#3	'Cost of illness'/exp	20 774
#4	'Cost control'/exp	74 335
#5	'Cost minimization analysis'/exp	3 843
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	330 004
#7	'dapagliflozin'/exp	6 558
#8	'dapagliflozin'	6 864
#9	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	7
#10	forxiga OR farxiga	257
#11	xigduo	44
#12	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	6 871
#13	'chronic kidney failure'/exp	190 060
#14	'Chronic Kidney Disease'	112 604
#15	'Chronic Renal Disease'	5 950
#16	#13 OR #14 OR #15	214 804
#17	#6 AND #12 AND #16	27

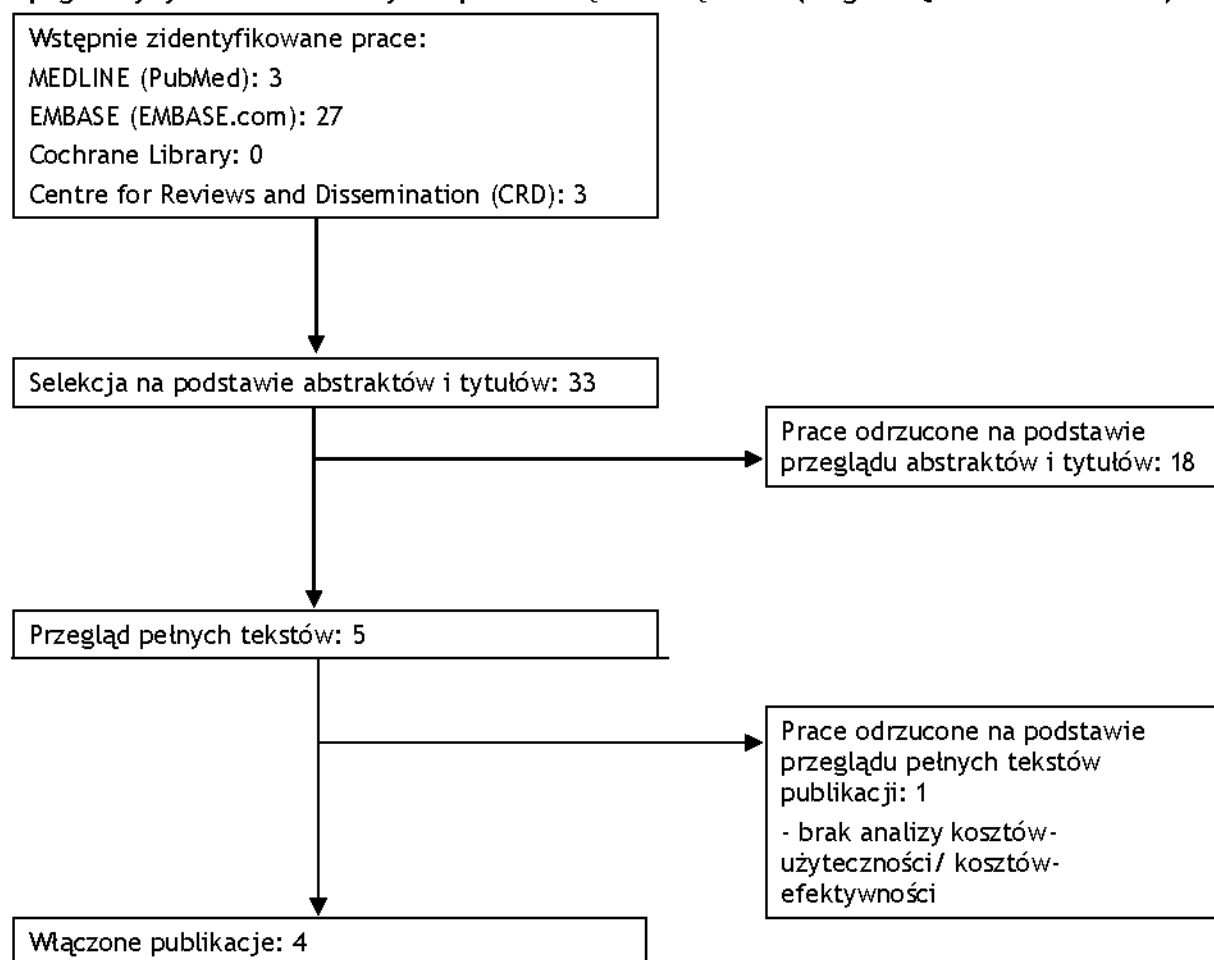
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy *the Cochrane Library*; dane na dzień 01.12.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor [Costs and cost analysis] explode all trees	11 580
#2	MeSH descriptor [Cost-benefit analysis] explode all trees	7 819
#3	MeSH descriptor [Cost control] explode all trees	608
#4	MeSH descriptor [Cost savings] explode all trees	452
#5	MeSH descriptor [Cost of illness] explode all trees	869

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#6	MeSH descriptor [Cost sharing] explode all trees	43
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11 580
#8	dapagliflozin	1 614
#9	forxiga OR farxiga	112
#10	xigduo	5
#11	#8 OR #9 OR #10	1 619
#12	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	7 577
#13	'Chronic Kidney Disease'	15 036
#14	'Chronic Renal Disease'	12 949
#15	#12 OR #13 OR #14	20 559
#16	#7 AND #11 AND #15	0

Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination*; dane na dzień 01.12.2022 r.

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

Ryc. 34. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek (diagram QUOROM⁵²/PRISMA⁵³).

Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Tisdale 2022	Tisdale RL, Cusick MM, Aluri KZ, Handley TJ, Joyner AKC, Salomon JA, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD, Owens DK. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin for Non-diabetic Chronic Kidney Disease. <i>J Gen Intern Med.</i> 2022 Oct;37(13):3380-3387. doi: 10.1007/s11606-021-07311-5. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35137296; PMCID: PMC9551016.
2	Vareesangthip 2022	Vareesangthip K, Deerochanawong C, Thongsuk D, Pojchaijongdee N, Permsuwan U. Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-on to Standard of Care for Patients with Chronic Kidney Disease in Thailand. <i>Adv Ther.</i> 2022 Mar;39(3):1279-1292. doi: 10.1007/s12325-021-02037-6. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35038121; PMCID: PMC8918172.
3	McEwan 2022	McEwan P, Darlington O, Miller R, McMurray JJV, Wheeler DC, Heerspink HJL, Briggs A, Bergenheim K, Garcia Sanchez JJ. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as a Treatment for Chronic Kidney Disease: A Health-Economic Analysis of DAPA-CKD. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2022 Nov 2:CJN.03790322.
4	Kodera 2022	Kodera S, Morita H, Nishi H, Takeda N, Ando J, Komuro I. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin for Chronic Kidney Disease in Japan. <i>Circ J.</i>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		2022 Nov 25;86(12):2021-2028. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0086. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36070962.

Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	McEwan P, Morgan AR, Boyce R, Green N, Song B, Huag J, Bergenheim K, Cardiorenal disease in the United States: Future health care burden and potential impact of novel therapies. J Manag Care Spec Pharm. 2022 Apr;28(4):415-424.	brak analizy kosztów- użyteczności/ kosztów- efektywności

19.2 Przegląd systematyczny badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia

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

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

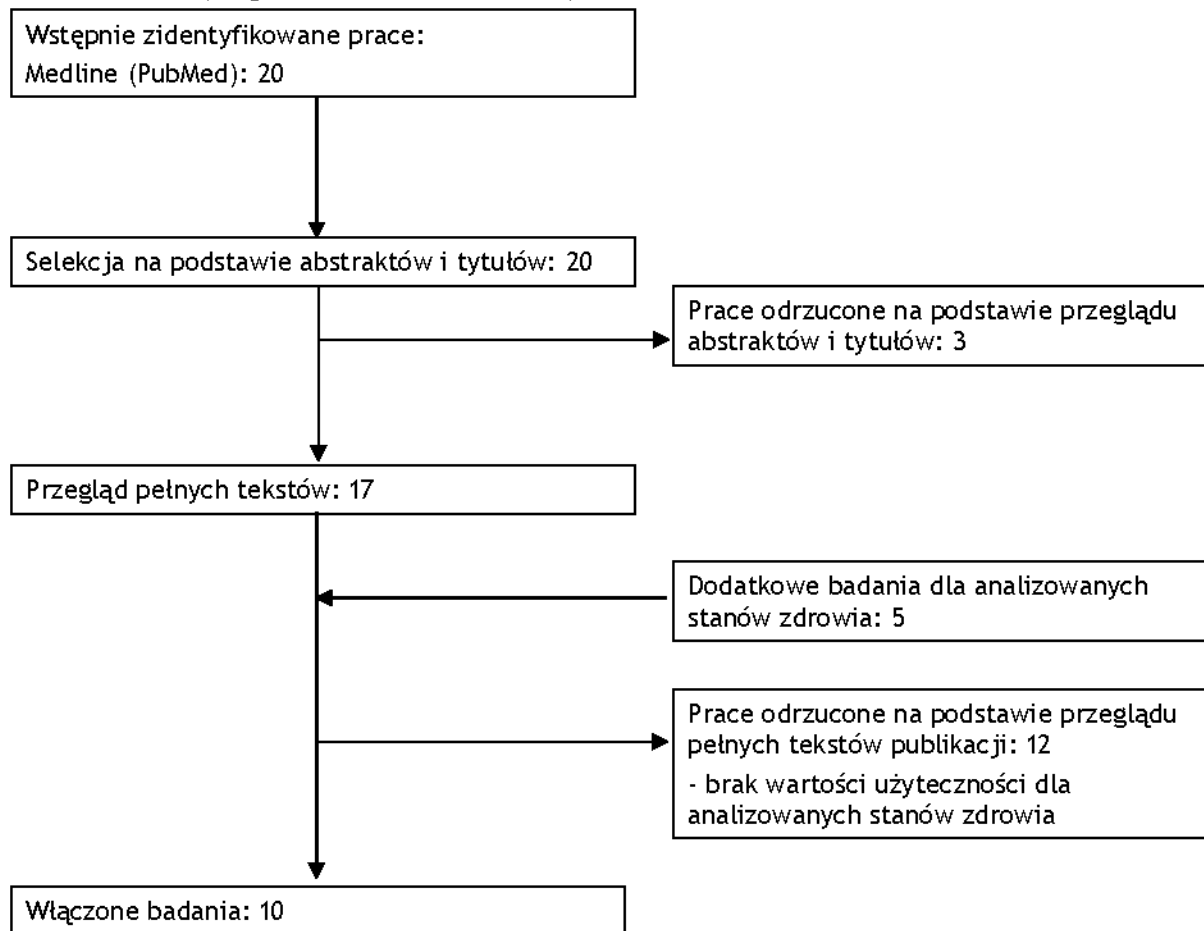
W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących daty lub języka publikacji.

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

Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (*PubMed*) do dnia 01.12.2022 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms]	131 010
#2	Chronic kidney disease	195 482
#3	Chronic renal disease	192 071
#4	#1 OR #2 OR #3	214 117
#5	stage[tw] OR stages[tw]	1 270 774
#6	(utility OR utilities OR "quality of life" OR qol OR QALY OR QUALY) AND ("eq 5d" OR eq-5d OR euroqol OR "sf 36" OR sf-36 OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR HUI-3)	33 335
#7	#4 AND #5 AND #6	340
#8	#7 AND Filters: Systematic Review	20

Ryc. 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM⁵²/PRISMA⁵³).



Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego		
1	Fletcher 2022	Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P, Ferguson J, Horton M, Paap MCS, Sidey-Gibbons C, Slade A, Turner N, Kyte D. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2022 Apr 6;19(4):e1003954.
2	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. Health Qual Life Outcomes. 2020 Sep 21;18(1):310.
3	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. PLoS One. 2020 Mar 24;15(3):e0230512.
4	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.
5	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. PLoS Med. 2012;9(9):e1001307.
Dodatkowe badania dla analizowanych stanów zdrowia		
1	Beaudet 2014	Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. Value Health. 2014;17(4):462-70.
2	Currie 2006	Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. Current Medical Research and Opinion. 2006;22(8):1523-34
3	Peasgood 2016	Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type I Diabetes. Med Decis Making. 2016 Nov;36(8):1020-33.
4	UKPDS 62	Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). Medical Decision Making. 2002;22(4):340-9.
5	DAPA-HF	Dane Wnioskodawcy

Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
1	Boateng EA, East L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. J Ren Care. 2011 Dec;37(4):190-200.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
2	Chuasuwana A, Pooripussarakul S, Thakkinthian A, Ingsathit A, Pattanaprathep O. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. Health Qual Life Outcomes. 2020 Jun 18;18(1):191. doi: 10.1186/s12955-020-01449-2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

Nr	Publikacja	Przyczyna odrzucenia
3	Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2015 Mar 3;2015(3):CD010523. doi: 10.1002/14651858.CD010523.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
4	Glover C, Banks P, Carson A, Martin CR, Duffy T. Understanding and assessing the impact of end-stage renal disease on quality of life: a systematic review of the content validity of self-administered instruments used to assess health-related quality of life in end-stage renal disease. <i>Patient.</i> 2011;4(1):19-30.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
5	Gopaluni S, Sherif M, Ahmadouk NA. Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016 Nov 7;11(11):CD010690. doi: 10.1002/14651858.CD010690.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
6	Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, Craig JC, Johnson DW, Sutanto B, Ruospo M, Tong A, Strippoli GF. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2017 Apr 23;4(4):CD011998. doi: 10.1002/14651858.CD011998.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
7	Ren Q, Shi Q, Ma T, Wang J, Li Q, Li X. Quality of life, symptoms, and sleep quality of elderly with end-stage renal disease receiving conservative management: a systematic review. <i>Health Qual Life Outcomes.</i> 2019 May 3;17(1):78. doi: 10.1186/s12955-019-1146-5.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
8	Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014 Jun 18;(6):CD007333. doi: 10.1002/14651858.CD007333.pub2.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
9	Suwabe T, Barrera-Flores FJ, Rodriguez-Gutierrez R, Ubara Y, Takaichi K. Effect of online hemodiafiltration compared with hemodialysis on quality of life in patients with ESRD: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. <i>PLoS One.</i> 2018 Oct 18;13(10):e0205037. doi: 10.1371/journal.pone.0205037.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
10	Tsai HB, Chao CT, Chang RE, Hung KY, COGENT Study Group. Conservative management and health-related quality of life in end-stage renal disease: a systematic review. <i>Clin Invest Med.</i> 2017 Jun 26;40(3):E127-E134.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
11	van der Plas WY, Dulfer RR, Engelsman AF, Vogt L, de Borst MH, van Ginhoven TM, Kruijff S; Dutch Hyperparathyroid Study Group (DHSG). Effect of parathyroidectomy and cinacalcet on quality of life in patients with end-stage renal disease-related hyperparathyroidism: a systematic review. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2017 Nov 1;32(11):1902-1908.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia
12	Zhao QG, Zhang HR, Wen X, Wang Y, Chen XM, Chen N, Sun Y, Liu H, Lu PJ. Exercise interventions on patients with end-stage renal disease: a systematic review. <i>Clin Rehabil.</i> 2019 Feb;33(2):147-156.	Brak wartości użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia

19.3 Wyjściowe charakterystyki chorych

Tab. 59. Wyjściowe charakterystyki chorych z badania DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD”.

Parametr	DAPA-CKD		„populacji DECLARE-CKD”	
	n	(%)	n	(%)
Wiek (w latach)				
Kobiety				
BMI (kg/m ²)				
Cukrzyca typu 2, n (%)				
Palacze, n (%)				
Rasa: biała				
Rasa: czarna				
Rasa: azjatycka				
Rasa: inna				
Hemoglobina (g/dL)				
Potas (mmol/L)				
Historia choroby, n (%)				
Wcześniejsza HF				
Wcześniejsze MI				
Wcześniejszy udar				
Wcześniejszy CVD				
Leki*, n (%)				
ACE				
ARB				
MRA				
Leki moczopędne				
Statyny				
Charakterystyka kliniczna				
eGFR, n (%)				

Parametr	[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CKD1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CKD2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CKD3a	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CKD3b	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CKD4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CKD5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
eGFR (ml/min/1,73m ²)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UACR, n (%)				
A1: < 30 mg/g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
A2: 30-300 mg/g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
A3: > 300 mg/g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
< 200 mg/g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
≥ 200 mg/g	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UACR (mg/g), średnia (SD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tab. 60. Wyjściowe charakterystyki chorych z badania DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD” - dane połączone.

	Dane połączone (N=10273)	
	Placebo (N=5141)	Dapa 10 mg (N=5132)
Wiek (w latach)	████████	████████
Kobiety	████████	████████
BMI (kg/m ²)	████████	████████
Cukrzyca typu 2, n (%)	████████	████████
Palacze, n (%)	████████	████████
Rasa: biała	████████	████████
Rasa: czarna	████████	████████
Rasa: azjatycka	████████	████████
Rasa: inna	████████	████████
Hemoglobina (g/dL)	████████	████████
Potas (mmol/L)	████████	████████
Historia choroby, n (%)		
Wcześniejsza HF	████████	████████
Wcześniejsze MI	████████	████████
Wcześniejszy udar	████████	████████
Wcześniejszy CVD	████████	████████
Leki*, n (%)		
ACE	████████	████████
ARB	████████	████████
MRA	████████	████████
Leki moczopędne	████████	████████
Statyny	████████	████████
Charakterystyka kliniczna		
eGFR, n (%)		
CKD1	████████	████████
CKD2	████████	████████
CKD3a	████████	████████

	Dane połączone (N=10273)	
	Placebo (N=5141)	Dapa 10 mg (N=5132)
CKD3b	██████████	██████████
CKD4	██████████	██████████
CKD5	██████████	██████████
eGFR (ml/min/1,73m ²)	██████████	██████████
UACR, n (%)		
A1: < 30 mg/g	██████████	██████████
A2: 30-300 mg/g	██████████	██████████
A3: > 300 mg/g	██████████	██████████
< 200 mg/g	██████████	██████████
≥ 200 mg/g	██████████	██████████
UACR (mg/g), średnia (SD)	██████████	██████████

19.4 Śmiertelność - parametry rozkładów

Rozkład wykładniczy		
Zmienna	Współczynnik (95% CI)	p-wartość
Skala	████████████████████	█
Dapagliflozyna	████████████████████	██████
Wiek	████████████████████	██████
Kobiety	████████████████████	██████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	████████████████████	██████
Rasa: biała	████████████████████	██████
Rasa: inna	████████████████████	██████
BMI	████████████████████	██████
eGFR < 15*	████████████████████	██████
eGFR 15-30	████████████████████	██████
eGFR 30-60	████████████████████	██████

Hemoglobina	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████████████	████
Potas	██████████	████
Wcześniejsza HF	██████████	████
Wcześniejsza MI	██████████	████
Wcześniejszy udar	██████████	████
DAPA-CKD	██████████	████
AIC	██████	
Rozkład Weibulla		
Kształt	██████████	████
Skala	██████████████	████
Dapagliflozyna	██████████	████
Wiek	██████████	████
Kobiety	██████████	████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	██████████	████
Rasa: biała	██████████	████
Rasa: inna	██████████	████
BMI	██████████	████
eGFR < 15*	██████████	████
eGFR 15-30	██████████	████
eGFR 30-60	██████████	████
Hemoglobina	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████████████	████
Potas	██████████	████
Wcześniejsza HF	██████████	████
Wcześniejsza MI	██████████	████

Wcześniejszy udar	██████████	████
DAPA-CKD	██████████	████
AIC	██████	
Rozkład Gompertz		
Kształt	██████████████████	█
Skala	██████████████████	█
Dapagliflozyna	██████████████████	████
Wiek	██████████	████
Kobiety	██████████	████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	██████████	████
Rasa: biała	██████████	████
Rasa: inna	██████████	████
BMI	██████████	████
eGFR < 15*	██████████	████
eGFR 15-30	██████████	████
eGFR 30-60	██████████	████
Hemoglobina	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████████████	████
Potas	██████████	████
Wcześniejsza HF	██████████	████
Wcześniejsza MI	██████████	████
Wcześniejszy udar	██████████	████
DAPA-CKD	██████████	████
AIC	██████	
Rozkład log-logistyczne		
Kształt	██████████████████	█

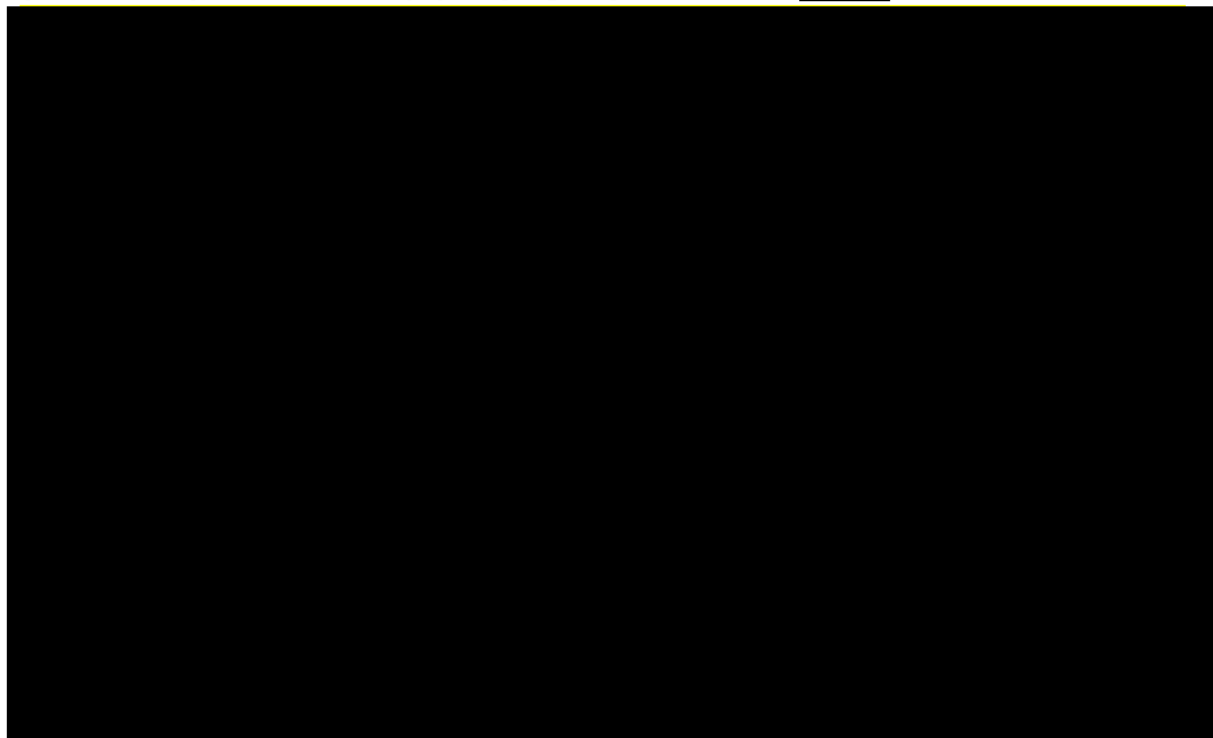
Skala	██████████	█
Dapagliflozyna	██████████	████
Wiek	██████████	████
Kobiety	██████████	████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	██████████	████
Rasa: biała	██████████	████
Rasa: inna	██████████	████
BMI	██████████	████
eGFR < 15*	██████████	████
eGFR 15-30	██████████	████
eGFR 30-60	██████████	████
Hemoglobina	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████████████	████
Potas	██████████	████
Wcześniejsza HF	██████████	████
Wcześniejsza MI	██████████	████
Wcześniejszy udar	██████████	████
DAPA-CKD	██████████	████
AIC	██████	
Rozkład log-normalny		
Średnia	██████████	█
SD	██████████	█
Dapagliflozyna	██████████	████
Wiek	██████████	████
Kobiety	██████████	████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	██████████	████

Rasa: biała	██████████	████
Rasa: inna	██████████	████
BMI	██████████	████
eGFR < 15*	██████████	████
eGFR 15-30	██████████	████
eGFR 30-60	██████████	████
Hemoglobina	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████████████	████
Potas	██████████	████
Wcześniejsza HF	██████████	████
Wcześniejsza MI	██████████	████
Wcześniejszy udar	██████████	████
DAPA-CKD	██████████	████
AIC	██████	
Rozkład gamma		
Kształt	██████████	█
Skala	██████████████████	█
Dapagliflozyna	██████████	████
Wiek	██████████	████
Kobiety	██████████	████
Rasa: czarna lub afroamerykańska	██████████	████
Rasa: biała	██████████	████
Rasa: inna	██████████	████
BMI	██████████	████
eGFR < 15*	██████████	████
eGFR 15-30	██████████	████

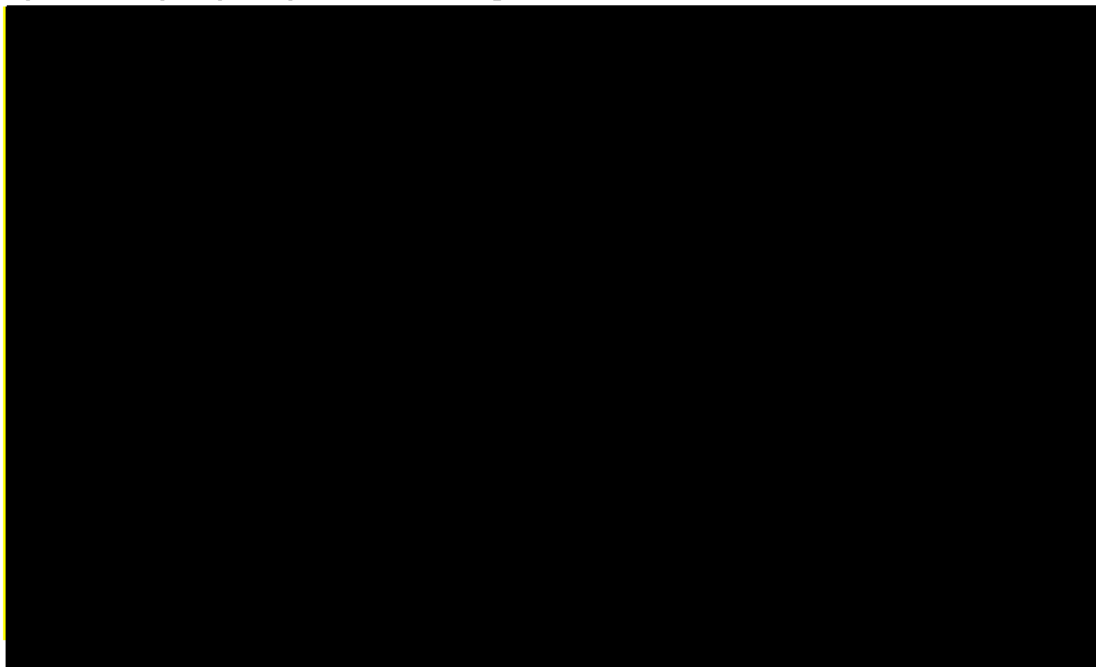
eGFR 30-60	██████████	████
Hemoglobina	██████████	████
Skurczowe ciśnienie krwi	██████████	████
Potas	██████████	████
Wcześniejsza HF	██████████	████
Wcześniejsza MI	██████████	████
Wcześniejszy udar	██████████	████
DAPA-CKD	██████████	████
AIC	██████████	
<p>AIC: kryterium informacyjne Akaikego; BMI: wskaźnik masy ciała; CI: przedział ufności; eGFR: szacowane przesączanie kłębuszkowe; HF: niewydolność serca; MI: zawał mięśnia sercowego; * kategoria referencyjna eGFR > 60mL/min/1,73m²</p>		

Poniżej przedstawiono krzywą przeżycia całkowitego w populacji ogólnej Polski u osób w wieku ██████████ oraz otrzymane w modelu krzywe przeżycia w zależności od przyjętego rozkładu śmiertelności.

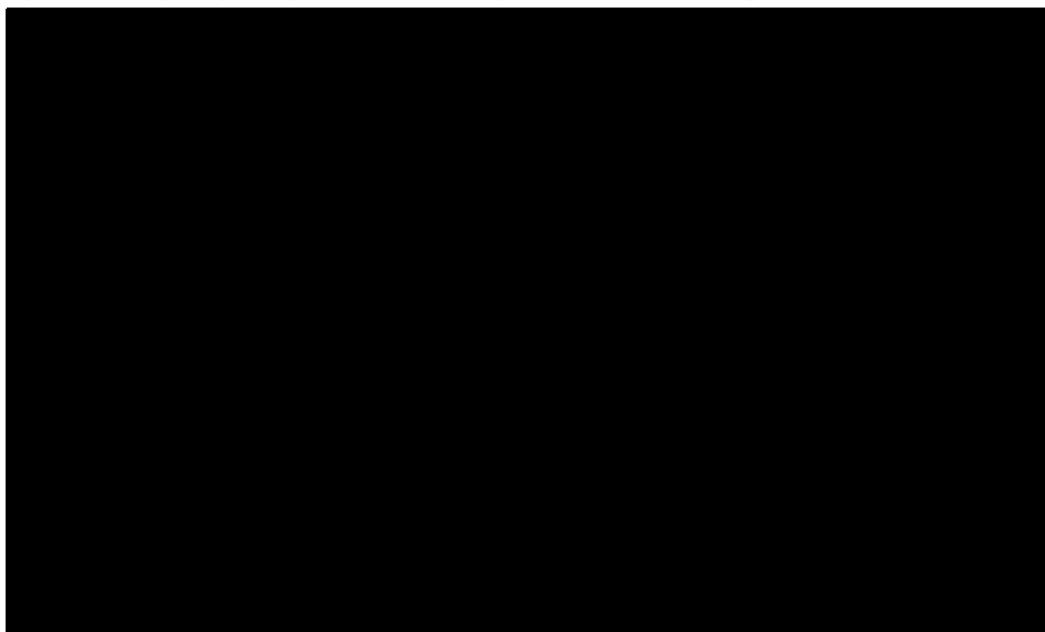
Ryc. 36. Przeżycie całkowite w populacji ogólnej Polski u osób [REDACTED]



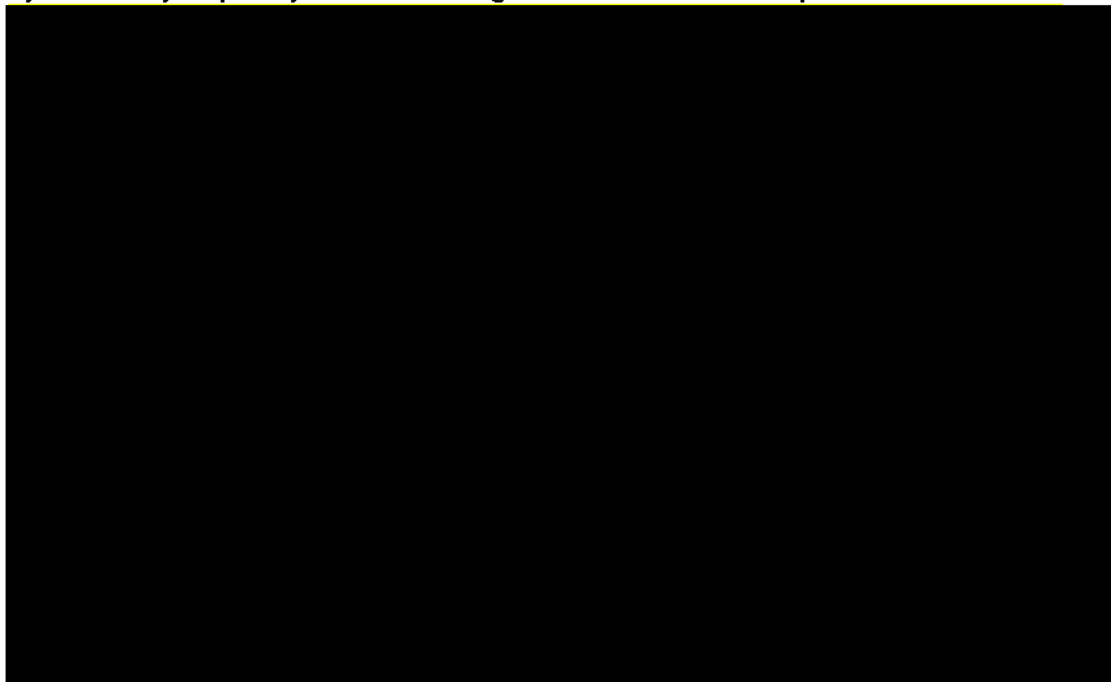
Ryc. 37. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem Weibulla.



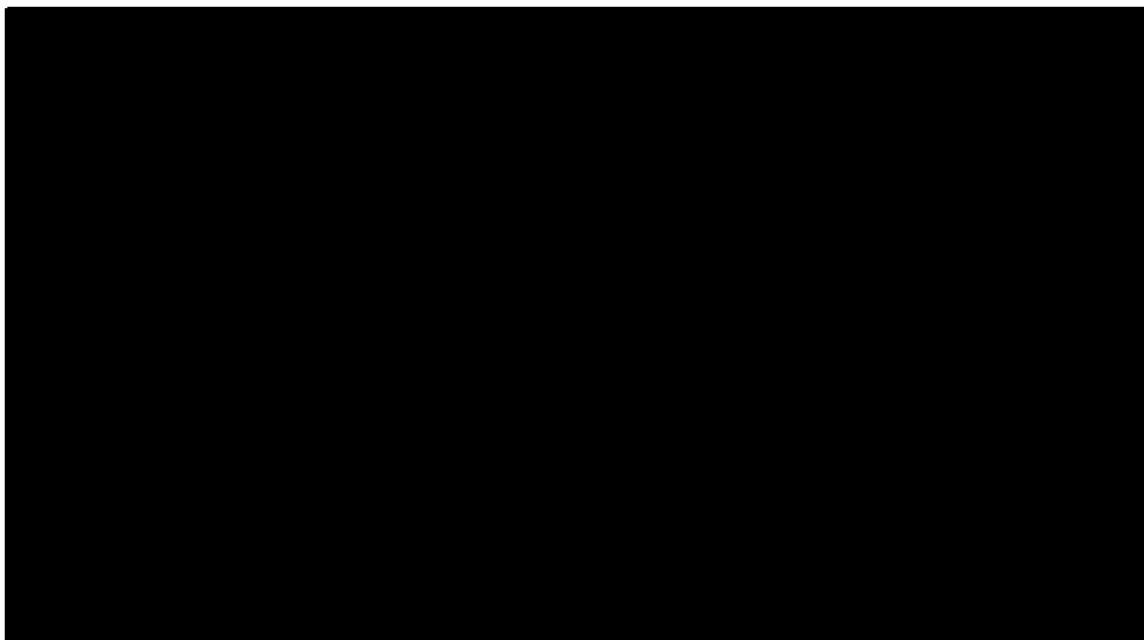
Ryc. 38. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem gamma.



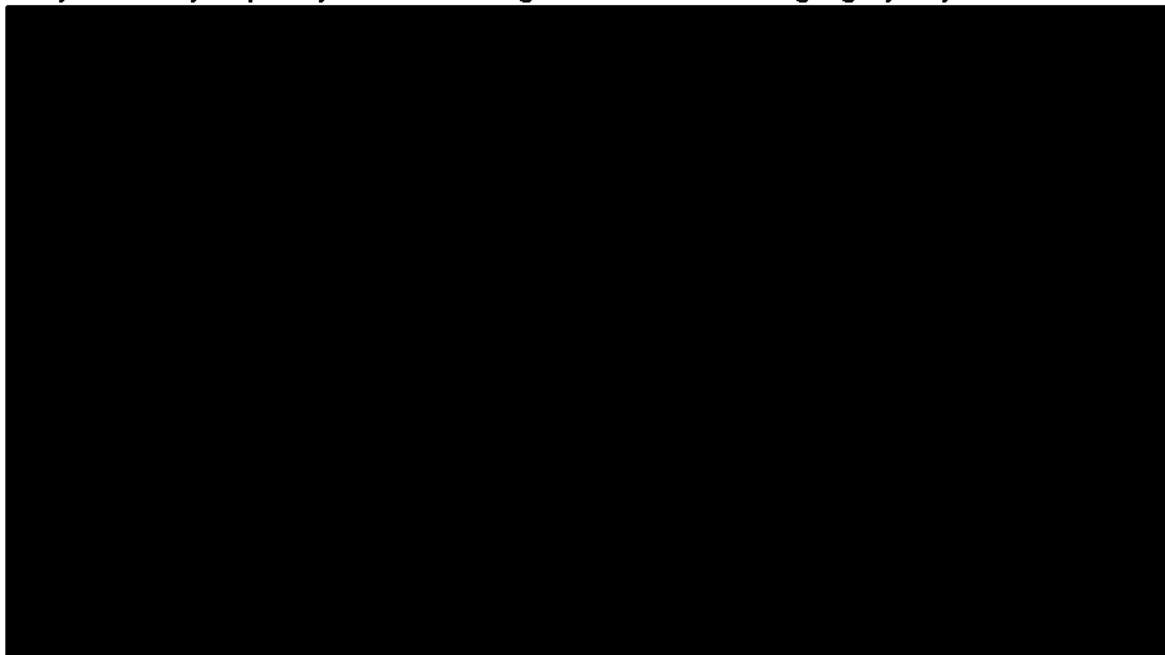
Ryc. 39. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem Gompertza.



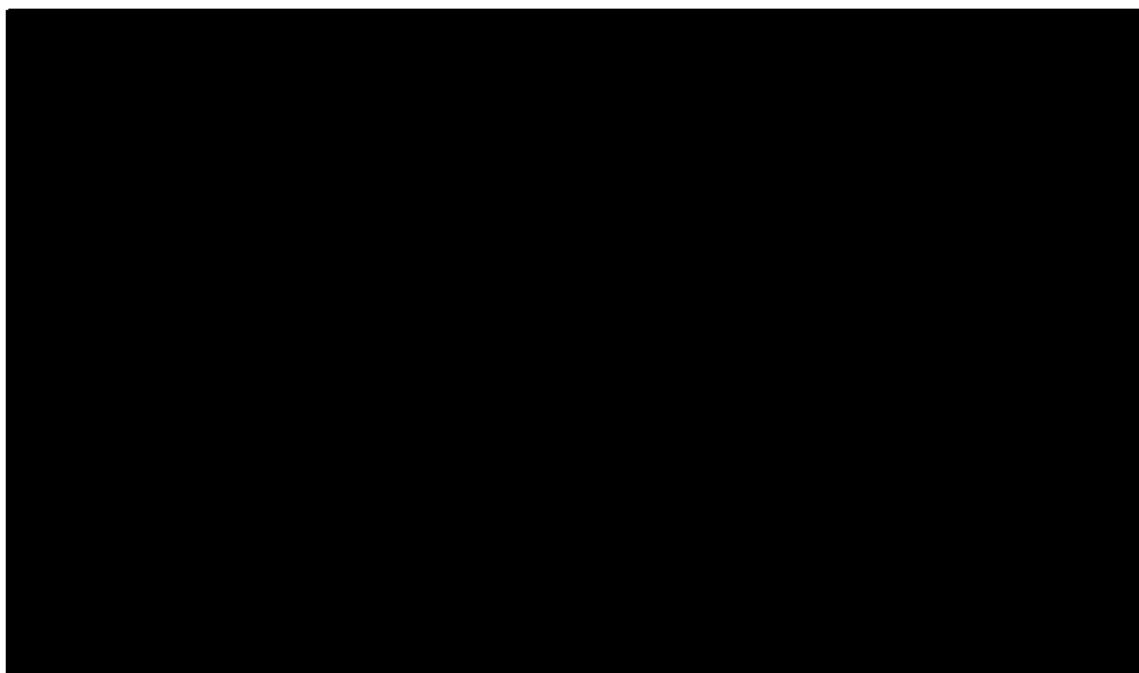
Ryc. 40. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem wykładniczym.



Ryc. 41. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem log-logistycznym.



Ryc. 42. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem log-normalnym.



19.5 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ¹⁰

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	a) analizę podstawową,	14.1.1, 14.2.1	tak
	b) analizę wrażliwości,	13.1, 13.2, 14.1.2, 14.1.3, 14.2.2, 14.2.3	tak
	c) przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania wnioskowanej technologii z kosztami i efektami technologii opcjonalnej w populacji wskazanej we wniosku, a jeżeli analizy dla populacji wskazanej we wniosku nie zostały opublikowane - w populacji szerszej niż wskazana we wniosku?	12.2, 19.1	tak
2	Czy analiza podstawowa, zawiera:		
	zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem:	14	tak
	oszacowania kosztów stosowania każdej technologii,	14	tak
	oszacowania wyników zdrowotnych każdej technologii,	14	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią,		tak
	oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych, wnioskowana technologią - w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu opisanego w punkcie 10b.	14	tak
	oszacowane ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, także refundowanych, wnioskowaną technologią, jest równy wysokości progu,	14.1.4, 14.2.4	tak
	zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	11	tak
	wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań oraz kalkulacji,	3, 5, 7, 8, 11	tak
	dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań oraz przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowej technologii?	-	dołączony
3	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, przedstawiono oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej?	-	nie dotyczy
4	Czy w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych, przedstawiono oszacowanie ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica jest równa zero?	-	nie dotyczy
5	Czy jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka, oszacowania i kalkulacje, o których mowa w pkt. 10 (a (i), pkt. 10 b-d oraz pkt. 14, zawierają następujące warianty:		
	z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka,		
	bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka?		
6	Jeżeli analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej dotychczas		

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
	finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania. Czy jeżeli zachodzą powyższe okoliczności analiza ekonomiczna zawiera:		
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia,	-	nie dotyczy
	oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych;	-	nie dotyczy
	kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt.14a, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt. 14b?	-	nie dotyczy
7	Czy jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, zostały przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych?	5, 10	tak; dodatkowo w analizie wrażliwości badano alternatywne wartości dyskontowania
8	Czy jeżeli wartości obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia właściwych dla przyjętego w analizie ekonomicznej modelu przebiegu choroby?	12.4, 19.2	tak
9	Czy analiza wrażliwości zawiera:		
	określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań,	13.1, 13.2	tak
	uzasadnienie zakresów zmienności,	13.1, 13.2	tak
	oszacowanie przy założeniu wartości, stanowiących granice zakresów zmienności, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej?	14.1.2, 14.1.3, 14.2.2, 14.2.3	tak
10	Czy analizę ekonomiczną przeprowadzono w 2 wariantach:		
	z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych,	4, 14.1	tak
	z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy?	4, 14.2	tak

	Analiza ekonomiczna	Rozdział	Komentarz
11	Czy oszacowania z pkt. 10a-d dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej?	5	tak
12	Czy przeglądy modeli ekonomicznych i użyteczności, zawierają opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych oraz opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów - w postaci diagramu?	19.1, 19.2	tak
	Ogólne adnotacje		
13	Czy analiza ekonomiczna zawiera:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	W tekście	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst analizy wg schematu PICO.....	25
Tab. 2. Cena dapagliflozyny uwzględniona w analizie.....	28
Tab. 3. Parametryczne równania przeżycia.....	38
Tab. 4. Ustawienia i parametry modelu.....	40
Tab. 5. Charakterystyka wyjściowa w modelu w zależności od wskaźnika ACR.....	44
Tab. 6. Wyniki porównania dopasowywanych modeli wg kryterium AIC.....	50
Tab. 7. Raportowane odsetki zdarzeń dla pierwszorzędowego efektu zdrowotnego w badaniu DAPA-CKD.....	51
Tab. 8. Odsetki zdarzeń i współczynniki, dapagliflozyna vs placebo dla różnych poziomów ACR.....	52
Tab. 9. Odsetki zdarzeń i współczynniki częstości zdarzeń dla dapagliflozyny vs placebo przy różnych poziomach ACR według statusu cukrzycowego.....	54
Tab. 10. Współczynniki korygujące dla odsetków zdarzeń u pacjentów bez cukrzycy vs pacjenci z cukrzycą.....	56
Tab. 11. Ustawienia modelu.....	56
Tab. 12. Wybór zmiennych w analizie śmiertelności na podstawie badania DAPA-CKD.....	58
Tab. 13. Współczynniki korygujące dla zgonu niezależnie od przyczyny dla rozkładu Weibulla.....	59
Tab. 14. Współczynniki korygujące dla ogólnych równań estymujących wykorzystane do predykcji liczby hospitalizacji z powodu niewydolności serca.....	61
Tab. 15. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia DAPA + leczenie standardowe, średnia (SE) - populacja z ACR >200 mg/g.....	65
Tab. 16. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia leczenia standardowego, średnia (SE) - populacja z ACR >200 mg/g.....	66
Tab. 17. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia DAPA + leczenie standardowe, średnia (SE) - populacja z ACR 30-200 mg/g.....	67
Tab. 18. Macierz przejść między stanami zdrowia dla ramienia leczenia standardowego, średnia (SE) - populacja z ACR 30-200 mg/g.....	68
Tab. 19. Roczne prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych.....	69
Tab. 20. Użyteczności uwzględnione w analizie - analiza podstawowa i analiza wrażliwości.....	70
Tab. 21. Charakterystyka badań pierwotnych raportujących użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w modelu.....	72
Tab. 22. Koszt terapii rocznej dapagliflozyną, PLN.....	74
Tab. 23. Koszt rocznego leczenia standardowego, PLN.....	75
Tab. 24. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza podstawowa.....	76
Tab. 25. Zestawienie rocznych kosztów stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek - analiza wrażliwości.....	77
Tab. 26. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza podstawowa.....	78

Tab. 27. Zestawienie kosztów zdarzeń - analiza wrażliwości.	78
Tab. 28. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza podstawowa.....	78
Tab. 29. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych - analiza wrażliwości.....	79
Tab. 30. Podsumowanie parametrów w analizie podstawowej.....	81
Tab. 31. Podsumowanie parametrów kosztowych w analizie podstawowej.	82
Tab. 32. Zestawienie badań zidentyfikowanych w przeglądzie systematyczny analiz ekonomicznych.....	88
Tab. 33. Odnalezione przeglądy użyteczności stanów zdrowia w przewlekłej chorobie nerek włączone do przeglądu.	91
Tab. 34. Dekrementy użyteczności dla pozostałych uwzględnionych w modelu zdarzeń.	95
Tab. 35. Opis scenariuszy wrażliwości rozpatrywanych w ramach analizy kosztów-użyteczności (wartości zmienionych parametrów i źródła).....	97
Tab. 36. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.	99
Tab. 37. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	99
Tab. 38. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy NFZ.	100
Tab. 39. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ.	100
Tab. 40. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ.	101
Tab. 41. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ [REDACTED] [REDACTED].....	102
Tab. 42. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ [REDACTED] [REDACTED].....	103
Tab. 43. Wyniki kliniczne - analiza podstawowa.	104
Tab. 44. Wyniki kosztowe - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	104
Tab. 45. Wyniki kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności - analiza podstawowa z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.....	104
Tab. 46. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.	105
Tab. 47. Wyniki probabilistycznej analizy kosztów-użyteczności z perspektywy NFZ i chorego.....	105
Tab. 48. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego.	107
Tab. 49. Wyniki analizy progowej z perspektywy NFZ i chorego.	107
Tab. 50. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.12.2022 r.	117
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 01.12.2022 r.	118
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> ; dane na dzień 01.12.2022 r.	118
Tab. 53. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> ; dane na dzień 01.12.2022 r.	119

Tab. 54. Badania włączone do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	120
Tab. 55. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych.	121
Tab. 56. Strategia wyszukiwania badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia w systemie bazy MEDLINE (PubMed) do dnia 01.12.2022 r.	122
Tab. 57. Badania włączone do przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	124
Tab. 58. Badania wykluczone z przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.	124
Tab. 59. Wyjściowe charakterystyki chorych z badania DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD”.	126
Tab. 60. Wyjściowe charakterystyki chorych z badania DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD” - dane połączone.	128

Spis rycin

Ryc. 1. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.	6
Ryc. 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.....	7
Ryc. 3. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.	8
Ryc. 4. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.	9
Ryc. 5. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.	10
Ryc. 6. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.....	10
Ryc. 7. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.	20
Ryc. 8. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.....	21
Ryc. 9. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.	22
Ryc. 10. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.	23
Ryc. 11. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.	24
Ryc. 12. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.....	24
Ryc. 13. Podstawowe rozkłady populacji pacjentów w badaniu DAPA-CKD i subpopulacji z badania DECLARE - DECLARE-CKD.	35
Ryc. 14. Struktura modelu.	36
Ryc. 15. Schemat modelowania w celu oszacowania efektów w szerokiej populacji CKD.	37
Ryc. 16. Rokowanie i czynniki ryzyka w przewlekłej chorobie nerek wg KDIGO.	43
Ryc. 17. Przeżycie całkowite w badaniu klinicznym DAPA-CKD i „populacji DECLARE-CKD” (linia ciągła - dane Kaplana-Meiera z badania; linia przerywana - rozkład Gompertza).	46
Ryc. 18. Porównanie przeżycia między placebo a dapagliflozyną dla zestawów danych DECLARE-CKD oraz DAPA-CKD.	47
Ryc. 19. Obłożenie danych dla pacjentów przyjmujących dapagliflozynę - ujednociony zestaw danych.	48
Ryc. 20. Nieskorygowane modele parametryczne przeżycia całkowitego dla ujednoczonego zestawu danych.	49
Ryc. 21. Modele parametryczne dla przeżycia całkowitego skorygowane jedynie względem ramienia leczenia (ujednociony zestaw danych).	49
Ryc. 22. Całkowicie skorygowane modele parametryczne przeżycia przy uwzględnieniu zaktualizowanego w czasie eGFR dla ujednoczonego zestawu danych CKD.	50

Ryc. 23. Współczynnik częstości zdarzeń dla dapagliflozyny vs placebo w zależności od wyjściowej wartości ACR.	53
Ryc. 24. Współczynnik częstości zdarzeń dla dapagliflozyny vs placebo u pacjentów w zależności do współwystępowania cukrzycy.	54
Ryc. 25. Zmiana eGFR obserwowana w badaniu DAPA-CKD.....	63
Ryc. 26. Wykres walidacyjny dla przeżycia modelu w porównaniu z wykresem Kaplana-Meiera, rozkład Weibulla.	83
Ryc. 27. Wykres walidacyjny dla zdarzeń, rozkład Weibulla.	84
Ryc. 28. Analiza odchylenia modelu od obserwowanych częstości zdarzeń.	85
Ryc. 29. Wykres walidacyjny dla przeżycia modelu w porównaniu z wykresem Kaplana-Meiera, pozostałe rozkłady.	86
Ryc. 30. Wykres <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ.....	101
Ryc. 31. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ.	102
Ryc. 32. Wykres <i>scatter plot</i> : DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.....	106
Ryc. 33. Krzywa akceptowalności: DAPA vs PLA. Analiza z perspektywy NFZ i chorego.	106
Ryc. 34. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji analiz ekonomicznych dla dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek (diagram QUOROM ⁵² /PRISMA ⁵³).	120
Ryc. 35. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia (diagram QUOROM ⁵² /PRISMA ⁵³).....	123
Ryc. 36. Przeżycie całkowite w populacji ogólnej Polski u osób ██████████.....	135
Ryc. 37. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem Weibulla.	135
Ryc. 38. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem gamma.	136
Ryc. 39. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem Gompertza.	136
Ryc. 40. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem wykładniczym.	137
Ryc. 41. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem log-logistycznym.	137
Ryc. 42. Krzywa przeżycia w modelu zgodnie z rozkładem log-normalnym.....	138

Piśmiennictwo

- ¹ James G, Garcia Sanchez JJ, Carrero JJ, Kumar S, Pecoits-Filho R, Heerspink HJL, Nolan S, Lam CSP, Chen H, Kanda E, Kashihara N, Arnold M, Kosiborod MN, Lainscak M, Pollock C, Wheeler DC. Low Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 CKD Clinical Practice Guidelines Despite Clear Evidence of Utility. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun 8;7(9):2059-2070.
- ² Tangri N, Moriyama T, Schneider MP, Virgitti JB, De Nicola L, Peach E, Barone S, Arnold M, Chen H, Jarbrink K, Kushner PR. REVEAL-CKD: Management and Monitoring of Patients With CKD Stage 3 in France, Germany, Italy, Japan, and the United States Presented at: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2022, 3-6 November 2022, Orlando, Florida, USA.
- ³ Olufade T, Lamerato L, Sánchez JJG, Jiang L, Huang J, Nolan S, Rangaswami J. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in a Real-World Population Reflecting the DAPA-CKD Trial Participants. *Adv Ther.* 2021 Feb;38(2):1352-1363.
- ⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Forxiga.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.11.2022 r.]
- ⁵ Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2012.
<https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ⁶ Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011;80(1):17-28.
- ⁷ Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clin Chem.* 2013 Mar;59(3):462-5.
- ⁸ Garcia-Sanchez JJ, Carrero J-J, Kumar S, et al. Healthcare Resource Utilization and Costs of Chronic Kidney Disease According to the 2012 KDIGO CKD Classification: A Report from the DISCOVER CKD Retrospective Cohort. Poster Number: PO0498. Presented at the American Society of Nephrology Kidney Week, 22-25 October, 2020. 2020e.
- ⁹ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ¹⁰ Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- ¹¹ AOTMiT. Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 181/2021, https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/181/AWA/181_AWA_4230_22_2021_%20Forxiga_BIP_REOPTR.pdf[dostęp: 05.12.2022 r.].
- ¹² Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees

and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

¹³ [REDACTED] Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.

¹⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.

¹⁵ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).

¹⁶ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001952/O/D20221952.pdf> [dostęp: 18.11.2022 r.].

¹⁷ 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. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.

¹⁸ Shardlow A, McIntyre NJ, Fluck RJ, et al. Chronic Kidney Disease in Primary Care: Outcomes after Five Years in a Prospective Cohort Study. *PLoS Med.* 2016;13(9):e1002128.

¹⁹ Bagust A, Beale S. Survival analysis and extrapolation modeling of time-to-event clinical trial data for economic evaluation: an alternative approach. *Med Decis Making.* 2014;34(3):343-51.

²⁰ Latimer NR. NICE Decision Support Unit Technical Support Documents. Survival Analysis For Economic Evaluations Alongside Clinical Trials - Extrapolation with Patient-Level Data. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2013.

²¹ 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. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 Feb 1;34(2):277-286.

²² Główny Urząd Statystyczny. GUS. Tablice trwania życia 2021. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [dostęp 29.11.2022 r.]

²³ Naderi N, Kleine CE, Park C, et al. Obesity Paradox in Advanced Kidney Disease: From Bedside to the Bench. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):168-81.

²⁴ Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):644-57.

²⁵ Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.

²⁶ Sugrue DM, Ward T, Rai S, et al. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design. *Pharmacoeconomics.* 2019;37(12):1451-68.

²⁷ AstraZeneca Data on File. Clinical Study Report: A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease. 2020.

- ²⁸ 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.
- ²⁹ Ara R, Allan W. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models. 2011. <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD12-Utilities-in-modelling-FINAL.pdf> [dostęp 12.11.2021 r.].
- ³⁰ 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.
- ³¹ 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.
- ³² National Health Service BaT. Cost-effectiveness of transplantation. 2009. https://nhsbtmediaservices.blob.core.windows.net/organ-donation-assets/pdfs/Organ_Donation_Registry_Fact_Sheet_7_21337.pdf [dostęp 29.12.2022 r.]
- ³³ 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.
- ³⁴ Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(8):1523-34
- ³⁵ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.
- ³⁶ Peasgood T, Brennan A, Mansell P, Elliott J, Basarir H, Kruger J. The Impact of Diabetes-Related Complications on Preference-Based Measures of Health-Related Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *Med Decis Making*. 2016 Nov;36(8):1020-33.
- ³⁷ Beaudet A, Clegg J, Thuresson PO, et al. Review of utility values for economic modeling in type 2 diabetes. *Value Health*. 2014;17(4):462-70.
- ³⁸ Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical Decision Making*. 2002;22(4):340-9.
- ³⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Informacja o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych za styczeń-październik 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html> [dostęp: 10.01.2023 r.].
- ⁴⁰ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁴¹ Aestimo s.c. Kaczor M. Wójcik R. Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza ekonomiczna. Wersja 2.1. Kraków 2014.
- ⁴² ATC/DDD Index 2023. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁴³ Praca zbiorowa pod redakcją prof. dr. hab. n. med. Ryszarda Gellerta. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. http://www.izbamedpol.pl/wp-content/uploads/2019/03/opieka_koordynowana_raport_2019.pdf [dostęp 29.12.2022 r.].

- ⁴⁴ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyka Leków. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms> [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁴⁵ Poltransplant. Biuletyn informacyjny. Nr 1 (31) 2022. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁴⁶ Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 1995 Nov;18(11):1415-27.
- ⁴⁷ Czupryniak L, Myśliwiec M, Jarosz-Chobot P, et al. Stanowisko grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) w sprawie stosowania Systemu Ciągłego Monitorowania Stężenia Glukozy (CGM) u osób z cukrzycą. *Clinical Diabetology*, 2014, 3 (2). https://journals.viamedica.pl/clinical_diabetology/article/view/37427/34141 [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁴⁸ Główny Urząd Statystyczny. Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych związanych ze zdrowiem. <https://bdl.stat.gov.pl/BDL/dane/podgrup/tablica> [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁴⁹ Narodowy Fundusz Zdrowia. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a> [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁵⁰ 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.
- ⁵¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 sierpnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.
- ⁵² Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- ⁵³ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- ⁵⁴ Tisdale RL, Cusick MM, Aluri KZ, Handley TJ, Joyner AKC, Salomon JA, Chertow GM, Goldhaber-Fiebert JD, Owens DK. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin for Non-diabetic Chronic Kidney Disease. *J Gen Intern Med*. 2022 Oct;37(13):3380-3387. doi: 10.1007/s11606-021-07311-5. Epub 2022 Feb 8. PMID: 35137296; PMCID: PMC9551016.
- ⁵⁵ Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jan;9(1):22-31.
- ⁵⁶ Vareesangthip K, Deerochanawong C, Thongsuk D, Pojchaijongdee N, Permsuwan U. Cost-Utility Analysis of Dapagliflozin as an Add-on to Standard of Care for Patients with Chronic Kidney Disease in Thailand. *Adv Ther*. 2022 Mar;39(3):1279-1292. doi: 10.1007/s12325-021-02037-6. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35038121; PMCID: PMC8918172.
- ⁵⁷ McEwan P, Darlington O, Miller R, McMurray JJV, Wheeler DC, Heerspink HJL, Briggs A, Bergenheim K, Garcia Sanchez JJ. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin as a Treatment for Chronic Kidney Disease: A Health-Economic Analysis of DAPA-CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Nov 2:CJN.03790322.
- ⁵⁸ Kodera S, Morita H, Nishi H, Takeda N, Ando J, Komuro I. Cost-Effectiveness of Dapagliflozin for Chronic Kidney Disease in Japan. *Circ J*. 2022 Nov 25;86(12):2021-2028. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0086. Epub 2022 Sep 6. PMID: 36070962.

- ⁵⁹ Iimuro S, Kaneko T, Ohashi Y, Watanabe T, Nitta K, Akizawa T, et al. Analysis of 2897 hospitalization events for patients with chronic kidney disease: Results from CKD-JAC study. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23: 956 - 968.
- ⁶⁰ Fletcher BR, Damery S, Aiyegbusi OL, Anderson N, Calvert M, Cockwell P, Ferguson J, Horton M, Paap MCS, Sidey-Gibbons C, Slade A, Turner N, Kyte D. Symptom burden and health-related quality of life in chronic kidney disease: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2022 Apr 6;19(4):e1003954.
- ⁶¹ Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020 Sep 21;18(1):310.
- ⁶² Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One.* 2020 Mar 24;15(3):e0230512.
- ⁶³ Rutkowski P, Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1177,podstawowe-wiadomosci-na-temat-przewleklej-choroby-nerek> [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁶⁴ Renke M, Parszuto J, Rybacki M, Wołyniec W, Rutkowski P, Rutkowski B, Walusiak-Skorupa J, Dębska-Ślizień A. Przewlekła choroba nerek - istotne informacje dla lekarza medycyny pracy. *Medycyna Pracy* 2018;69(1):67-75.
- ⁶⁵ MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁶⁵ ██████████ Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Analiza kliniczna. Warszawa, 2023.
- ⁶⁶ Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2022. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp 29.12.2022 r.].
- ⁶⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp 01.12.2022 r.]
- ⁶⁸ Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Search filters. <https://www.sign.ac.uk/what-we-do/methodology/search-filters/> [dostęp 01.12.2022 r.]