



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Forxiga (dapagliflozyna)  
we wskazaniu:**

dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek,  
z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem,  
leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie  
lub z przeciwwskazaniami do tych terapii

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.4.2023

Data ukończenia: 5 maja 2023 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (AstraZeneca AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1)

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ACE/ACEi</b>	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i> )
<b>ACR/ UACR</b>	wskaźnik albumina/kreatynina (ang. <i>albumin/creatinine ratio</i> )
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHA</b>	<i>American Heart Association</i>
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AIAT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>ANCA</b>	przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibodies</i> )
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ARB</b>	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i> )
<b>ASN</b>	<i>American Society of Nephrology</i>
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>b/d</b>	brak danych
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CAP</b>	umowa limitująca zużycie
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (ang. <i>cost minimization analysis</i> )
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i> )
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i> )
<b>CV</b>	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i> )
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAPA</b>	dapagliflozyna,
<b>DCCT</b>	ang. <i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
<b>DDD</b>	Definiowana Dawka Dobowa (ang. <i>Daily. Defined Dose</i> )
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>EAU</b>	Europejskie Towarzystwo Urologiczne (European Association of Urology)
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu

<b>eGFR</b>	szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ERA/EDTA</b>	<i>European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association</i>
<b>ESKD/ESRD</b>	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage kidney disease, end stage renal disease</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FPG</b>	stężenie glukozy na czczo
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GFR</b>	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i> )
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>GLP-1</b>	peptyd glukagonopodobny 1
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowania
<b>HF</b>	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i> )
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> )
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>iTT</b>	populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>KDIGO</b>	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
<b>KK</b>	Konsultant Krajowy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KW</b>	Konsultant Wojewódzki
<b>KZN</b>	kłębuszkowe zapalenie nerek
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MRA</b>	stosowanie leków z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n/d</b>	nie dotyczy
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NNH</b>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>NYHA</b>	skala ciężkości objawów niewydolności serca według New York Heart Association
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PBAC</b>	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
<b>PChN</b>	przewlekła choroba nerek

<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTD</b>	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
<b>PTNefro</b>	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
<b>RAA</b>	układ renina-angiotensyna-aldosteron
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RRT</b>	terapia nerkozastępcza (ang. <i>renal replacement therapy</i> )
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SBP</b>	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
<b>SGLT-2</b>	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SNN</b>	schyłkowa niewydolność nerek
<b>SoC</b>	leczenie standardowe
<b>T2DM</b>	cukrzyca typu 2
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UACR</b>	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UKKA</b>	<i>UK Kidney Association</i>
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
<b>VBA</b>	<i>Visual Basic for Applications</i>

---

<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZUM</b>	zakażenie układu moczowego

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>9</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>10</b>
2.1. Korespondencja w sprawie.....	10
2.2. Kompletność dokumentacji.....	10
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe.....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	29
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>30</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....	31
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	34
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa.....	36
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	36
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	41

4.3.	Komentarz Agencji.....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>43</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	58
5.4.	Komentarz Agencji.....	59
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>60</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	66
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	67
6.4.	Komentarz Agencji.....	68
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>70</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....</b>	<b>71</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>75</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>81</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....</b>	<b>85</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła .....</b>	<b>86</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki .....</b>	<b>89</b>



# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 17.02.2023  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.73.2023.2.ELA  
PLR.4500.74.2023.2.ELA

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884  
Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860
  - Wnioskowane wskazanie:  
dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii
- 

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884:
  - Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860:
- 

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---

Wnioskodawca

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 17.02.2023 r., znak PLR.4500.73.2023.2.ELA oraz PLR.4500.74.2023.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 17.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884,
- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860,

w kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 06.04.2023 r., znak OT.423.0.4.2023.7.AKI. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 11.04.2023 r. pismem znak PLR.4500.73.2023.4.KKO z dnia 07.04.2023 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego. Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza efektywności klinicznej Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem, Wersja 1.0, HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Forxiga z dnia 11.04.2023 r., zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.73.2023.4.KKO

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884 Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860
<b>Kod ATC</b>	A10BK01 Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2)
<b>Substancja czynna</b>	Dapagliflozyna
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Dapagliflozyna jest bardzo silnym wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalikula dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i czynność rozkurczową oraz na zachowanie czynności nerek. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF, DELIVER i DAPA-CKD. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie masy ciała.</p> <p>Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo, jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA beta-cell (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p> <p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest &gt; 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> z albuminurią lub białkomoczem leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy
<b>Dawkowanie</b>	<u>Przewlekła choroba nerek</u> Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczony do obrotu jest również produkt Forxiga w dawce 5 mg w opakowaniach: 14, 28, 30, 90 oraz 98 tabletek powlekanych. Zgodnie z ChPL w obrocie dostępne są opakowania Forxiga 10 mg: 10, 14, 28, 30, 90 oraz 98 tabletek powlekanych.

Źródło: ChPL Forxiga (ostatnia aktualizacja: 1.03.2023 r., data dostępu: 21.04.2023 r.)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

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

Źródło: ChPL Forxiga (ostatnia aktualizacja: 1.03.2023 r., data dostępu: 21.04.2023 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Forxiga był przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii – zlecenie 181/2021<sup>1</sup> w BIP AOTMiT. Wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (stanowisko nr 18/2022 z 7 marca 2022 r.) i pozytywną rekomendację Prezesa Agencji (rekomendacja nr 18/2022 z 8 marca 2022 r.). W stanowisku Rady Przejrzystości zawarto warunek, że mechanizm dzielenia ryzyka (RSS) [redacted] umowę limitującą zużycie (CAP), przewidującą pokrycie przez wnioskodawcę kosztów leczenia chorych nadmiarowych (ponad liczbę przewidzianą we wniosku). Również rekomendacja Prezesa była pozytywna pod warunkiem: [redacted]

2.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku</b>	<i>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884 we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR &lt;60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.</i> <i>Rada Przejrzystości uważa, że mechanizm dzielenia ryzyka (RSS) [redacted] umowę limitującą zużycie (CAP), przewidującą pokrycie przez wnioskodawcę kosztów leczenia chorych nadmiarowych (ponad liczbę przewidzianą we wniosku).</i> <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> <i>Problem decyzyjny</i> <i>Wniosek dotyczy zawężonego wskazania zarejestrowanego, czyli stosowania dapagliflozyny (DAPA) u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) z GFR &lt;60 i ≥25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz białkomoczem, co jest zgodne z zapisami ChPL Forxiga. Lek ma być stosowany w grupach z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem postępu PChN i jej powikłań. Produkt leczniczy Forxiga nie był dotychczas oceniany w Agencji we wnioskowanym wskazaniu, ale był oceniany w leczeniu cukrzycy (4 razy) i niewydolności serca (1 raz).</i>

<sup>1</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>

<sup>2</sup> We wniosku ocenianym przez Agencję w 2022 r. wnioskowana CZN leku Forxiga (30 tabl.) [redacted]

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Pierwsze decyzje z 2013 i 2015 r., dotyczące terapii i pacjentów z cukrzycą typu 2, były negatywne, ze względu na ograniczenia dowodów naukowych. W pozytywnych ocenach z 2019 i 2020 r. i rekomendacjach Prezesa wskazywano na konieczność [redacted] instrumentu dzielenia ryzyka.</p> <p><b>Dowody naukowe</b></p> <p>Włączone do analizy badanie DAPA-CKD obejmuje szerszą populację niż wnioskowana, tj. pacjentów z eGFR 25-75ml/min/1,73m<sup>2</sup> i albuminurią 200-5000 mg/g kreatyniny. Wnioskodawca przedłożył jednak wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z GFR ≥25 i &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.</p> <p>Tylko niewielki odsetek pacjentów miał albuminurię ponad 5000 mg/g kreatyniny. Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, zastosowanie DAPA w porównaniu z PLC w czasie obserwacji 2,4 roku (mediana), w populacji pacjentów z eGFR ≥25 i &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wiązało się z istotną statystycznie redukcją zgonu, niezależnie od przyczyny, o [redacted] oraz złożonego punktu końcowego: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca o [redacted]. Zastosowanie DAPA w analizowanej podgrupie wiązało się także z istotną statystycznie, [redacted] redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego (≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych albo sercowo-naczyniowych).</p> <p>Do dodatkowej analizy włączono 7 badań RCT, z czego 3 dotyczyły podobnej populacji do wnioskowanej (DELIGHT, DERIVE, DIAMOND). Badania te potwierdziły skuteczność i dobrą tolerancję DAPA, choć zastosowanie DAPA vs PLC wiązało się z przejściową redukcją eGFR (mediany odpowiednio: 2,35, -2,49 i -6,6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p><b>Problem ekonomiczny</b></p> <p>Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów dla porównania wnioskowanej technologii stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową z placebo, rozumianym jako standardowa terapia na podstawie badania RCT–DAPA-CKD. Analiza użyteczności kosztów wykazała, iż terapia z zastosowaniem dapagliflozyny (Forxiga) jest droższa i skuteczniejsza od placebo. Oszacowany ICUR, z perspektywy NFZ, wyniósł [redacted].</p> <p>Przeprowadzona analiza probabilistyczna wykazała stabilność oszacowań przyjętych wariantów analizy. Jednokierunkowa analiza wrażliwości wskazuje, iż wszystkie uzyskane wyniki były znacznie poniżej progu opłacalności.</p> <p>Refundacja Forxiga będzie wiązała się ze wzrostem wydatków, z perspektywy płatnika publicznego.</p> <p>Z perspektywy wspólnej, objęcie refundacją leku Forxiga wiązać się będzie ze zwiększeniem wydatków [redacted]. Jest bardzo prawdopodobne, że liczba chorych leczonych DAPA będzie większa niż wnioskowana [redacted].</p> <p>Odnaleziono pozytywną rekomendację refundacyjną HAS 2021. W dniu 9 marca 2022 r. zostanie opublikowana pozytywna rekomendacja NICE dotycząca stosowania DAPA w podobnym wskazaniu.</p> <p><b>Główne argumenty decyzji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. DAPA zmniejsza śmiertelność, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca u pacjentów z PChN i albuminurią, nietolerujących lub leczonych nieskutecznie ACEi lub ARB.</li> <li>2. DAPA zmniejszała także postęp niewydolności nerek i była dobrze tolerowana.</li> <li>3. Koszt DAPA [redacted] jest znacznie niższy od progu opłacalności, ale wydatki płatnika i pacjenta wzrosną dość znacznie.</li> </ol>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a buminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, w ramach [redacted] grupy limitowej [redacted], z poziomem odpłatności dla pacjenta [redacted], w dostępności w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, pod warunkiem [redacted].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Produkt leczniczy Forxiga jest aktualnie refundowany w ramach grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny” we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 2. Wniosek dotyczy [redacted].</p> <p>Wyniki badania klinicznego z randomizacją (RCT) DAPA-CKD, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w skojarzeniu z terapią standardową (DAPA) względem placebo dodanym do terapii standardowej (PLC) wskazują na [redacted] redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz redukcję ryzyka zgonu w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon z [redacted].</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca. Obniżyło się także ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek oraz długoterminowej dializoterapii.</p> <p>Uwzględniono także wyniki analizy ekonomicznej, wg której zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest [redacted] od stosowania samego leczenia standardowego. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] a z perspektywy wspólnej [redacted]</p> <p>Niepewność budzi oszacowanie przedstawione w analizie wpływu na budżet, które wskazuje, że objęcie refundacją produktu Forxiga związane będzie ze zwiększeniem wydatków z perspektywy płatnika publicznego [redacted] w kolejnych latach refundacji [redacted]</p> <p>Z kolei z perspektywy wspólnej w kolejnych latach refundacji wydatki zwiększą się [redacted]</p> <p>[redacted] Analiza wrażliwości wskazała, że największy wpływ na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej miało przyjęcie scenariusza dotyczącego zwiększenia rozpatrywanej liczebności populacji docelowej. Biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów, liczebność populacji i związane z nią wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy. Z tego względu jest zasadne zabezpieczenie budżetu płatnika publicznego przed kosztami wyższymi niż prognozowane.</p> <p>Pod uwagę wzięto również rekomendacje kliniczne i refundacyjne, które wskazują na korzyści ze stosowania leczenia.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej za konieczne uważa wprowadzenie mechanizmu, który zabezpieczy płatnika publicznego przed wydatkami wykraczającymi poza wartości przedstawione w analizach. (...)</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl. – [redacted] Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl. – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku<sup>3</sup> (tj. tabl. powł., 10 mg, 30 tabl.) [redacted] dla pacjenta obowiązujących w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe flozyny”. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują także włączenie kolejnej prezentacji dapagliflozyny (tj. tabl. powł., 10 mg, 28 tabl.) do istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe flozyny. Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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.

<sup>3</sup> Rozszerzenie obejmuje pacjentów ze wskaźnikiem ACR w przedziale 30-199 mg/g.

### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów na poziomie odpłatności 30%. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia

Produkt leczniczy Invokana finansowany jest u pacjentów z cukrzycą typu 2<sup>4</sup> natomiast Jardiance w przypadku cukrzycy typu 2 i przewlekłej niewydolności serca<sup>5</sup>. Obecnie refundowana prezentacja wnioskowanej technologii Forxiga 10 mg, 30 tabl. jest dostępna dla pacjentów z cukrzycą typu 2, przewlekłą niewydolnością serca oraz przewlekłą chorobą nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii<sup>6</sup>.

Według danych NFZ, otrzymanych pismem znak NFZ-DGL.6611.15.2023 / 2023.139555.PD z dn. 26.04.2023 r.

<sup>4</sup> Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość.

<sup>5</sup> <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

<sup>6</sup> <1>Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c ≥ 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 ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; <2>Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF≤40%) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

<sup>7</sup>

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

**N18** – Przewlekła niewydolność nerek;

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

**N19** – Nieokreślona niewydolność nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się >3. miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN) jak i ryzyka przedwczesnego zgonu (Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011). PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przeszacowanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3) (Tabela 5). Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica. Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2012), rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥ 30 mg/g).

Tabela 5. Kategorie i prognoza przewlekłej choroby nerek

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

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

### Rokowanie

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

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

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

Źródło: Szczeklik 2017

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 AKL wnioskodawcy.



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2019– 2022 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19, a także

**Tabela 6. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) wg danych z bazy NFZ**

Rok	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	325 809	289 858	316 233	232 389
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	323 737	288 028	314 165	230 718

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

#### Stanowiska eksperckie

W ramach prac otrzymano opinię ekspercką od Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii – prof. dr. hab. Jacka Różańskiego oraz dwie opinie od Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie nefrologii – prof. dr. hab. Alicji Dębskiej-Ślizień i prof. dr. hab. Magdaleny Durlik, w których oszacowano dane epidemiologiczne.

W opiniach ekspertów panuje duża rozbieżność. Różnice mogą wynikać z faktu, iż Profesor Różański powoływał się na inne źródła niż pozostali eksperci. Ponadto z przekazanych opinii wynika, że Profesor Durlik oraz Profesor Dębska-Ślizień odniosły się do populacji chorych z PChN, u których Forxiga jest refundowana natomiast Profesor Różański odniósł się do całkowitej populacji pacjentów z PChN.

Profesor Durlik i Profesor Dębska-Ślizień oszacowały, iż obecnie liczba chorych w Polsce z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek wynosi ok. 4 400 000 pacjentów, z czego ok. połowa tj. 2 200 000 to chorzy w stadium 3 PChN. Obecna liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii w Polsce wg ekspertek wynosi ok 550 000 osób, natomiast w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Forxiga, finansowany on będzie u ok. 50 000 pacjentów. Opinia Profesora Różańskiego różni się od oszacowań pozostałych ekspertów. Profesor określił, że obecnie chorych z PChN jest około 350 000, wnioskowana populacja obejmuje ok 100 000 chorych, natomiast produkt byłby refundowany u 10 000 pacjentów.

W poprzednim raporcie dotyczącym produktu leczniczego Forxiga u pacjentów z PChN, Profesor Różański wskazał, iż obecna liczba chorych z PChN w Polsce wynosi ok. 4 000 000 pacjentów, co było zbieżne z opinią Profesora Durlik oraz Profesora Dębską-Ślizień, które wskazały wówczas, że liczba ta wynosi 4 400 000 pacjentów. Obecna liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii w Polsce oszacowana została przez eksperta na 100 000 chorych natomiast refundacja wnioskowanej technologii dotyczyła zdaniem eksperta 10 000 chorych.

Szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Szacunki ekspertów klinicznych dotyczące wnioskowanej populacji

Parametr	Ekspert		
	Prof. dr hab. Jacek Piotr Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Maria Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
Obecna liczba chorych w Polsce z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek	350 000 <sup>8</sup>	stadium 1-5 PChN około 4 400 000 stadium 3 PChN 2 200 000 <sup>9</sup>	4 400 000 Stadium 3PChN 2 200 000 <sup>10</sup>
Liczba nowych zachorowań przewlekłą chorobą nerek w ciągu roku w Polsce	Brak danych <sup>11</sup>	około 9 000 chorych rocznie <sup>12</sup>	NFZ - liczba pacjentów za 2019 rok -238 tys. Trend na kolejne lata z danych za 2015-2019 może wynosić rocznie 9,3 tys. nowych chorych z PChN <sup>13</sup>
Obecna liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii w Polsce	100 000 <sup>14</sup>	550 000 <sup>15</sup>	550 000 (25%) ze stadium 3PChN <sup>16</sup>
Szacowana liczba pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii	10 000 <sup>17</sup>	50 000 <sup>18</sup>	50 000 <sup>19</sup>

Ponadto zwrócono się do ankietowanych przez Agencję ekspertów z pytaniami dotyczącymi wnioskowanej zmiany wskazania refundowanego. Należy zaznaczyć, iż z opinii ekspertów wynika, że Profesor Durlik oraz Profesor Dębska-Ślizień odniosły się do populacji chorych z PChN, u których Forxiga jest refundowana natomiast Profesor Różański odniósł się do całkowitej populacji pacjentów z PChN. Szczegóły opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>8</sup> źródło: Polnef Rutkowski BN Szacunki własne

<sup>9</sup> źródło: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395: 709-33

<sup>10</sup> źródło: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395: 709-33

<sup>11</sup> źródło: Polnef Rutkowski BN Szacunki własne

<sup>12</sup> dane ze strony NFZ

<sup>13</sup> źródło: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395: 709-33

<sup>14</sup> źródło: szacunki własne

<sup>15</sup> źródło: Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395: 709-33 "Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce". 2019, R.Gellert

<sup>18</sup> Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395: 709-33 "Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce". 2019, R.Gellert

Tabela 8. Opinia ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Jacek Piotr Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Prof. dr hab. Maria Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
<b>W jaki sposób wnioskowana zmiana wskazania refundowanego wpłynie na liczebność populacji?</b>	Całkowita populacja pacjentów z Przewlekłą Chorobą Nerek nie ulegnie zmianie. Należy się spodziewać przesunięcia proporcji chorych w poszczególnych klasach PChN w kierunku mniej zaawansowanej choroby. Docelowo zmniejszy się liczba chorych osiągających główne punkty końcowe PChN w postaci konieczności leczenia nerkozastępczego (stadium V PChN) lub zgonu.	Może wpłynąć na wzrost liczby chorych, ponieważ nie ma we wskazaniu jedynie albuminurii (proponowana zmiana to albuminuria lub białkomocz). Zgodnie z definicją norma białka w moczu wynosi do 150 mg/24h, albuminy do 30 mg/24h.  Lekarz będzie miał większą możliwość wyboru metody: UACR, UPCR (białko/kreatynina w 1 porannej próbce moczu), testy paskowe, wydalanie białka lub albuminy w 12 godzinnej lub dobowej zbiórce moczu, badanie ogólne moczu.  W badaniu ogólnym moczu nie powinno być białka. Wartość białka > 200mg/24h pojawia się jako plus w badaniu ogólnym moczu.  Test paskowy określała ilościowo białkomocz jako nieobecny, śladowy, białkomocz 1+, 2+ lub 3+.  W lab UCK Gdańsk w teście paskowym białko 10mg/dl - ślad, białko 50-100mg/dl to 1+.  W danych z piśmiennictwa w zależności od rodzaju testu paskowego: nieobecny < 10 mg/dl, śladowy 10-20 mg/dl, białkomocz 1+ ≥ 30 mg/dl, białkomocz 2+ > 100 mg/dl i białkomocz 3+ > 500 mg/dl dla białka w moczu.  Czyli jeśli w badaniu ogólnym moczu pojawi się białko jako ślad lub 1+ to można założyć, że jest to już białkomocz. Ułatwia to diagnostykę w POZ.	Wnioskowana zmiana zwiększy liczebność populacji, gdyż większość lekarzy POZ i nefrologów swoje rozpoznania opiera na stwierdzeniu białkomoczu (jednorazowa porcja moczu, wskaźnik białko/kreatynina w moczu lub białkomocz dobowy), w momencie stwierdzenia białkomoczu nie zleca się rutynowo albuminurii, jeśli jest białkomocz, to wiadomo, że jest to albuminuria >300 mg/g.
<b>Czy wnioskowana zmiana wskazania refundowanego jest uzasadniona klinicznie?</b>	Tak. Wnioskowana zmiana wskazania refundowanego jest uzasadniona klinicznie. Pozwala na zwiększenie możliwości terapeutycznych leczenia nefroprotektynowego (chroniącego nerki, opóźniającego postęp PChN). Obok klasycznych leków nefroprotektynowych (ARB/ACE-i) stanowi kolejne przydatne narzędzie terapeutyczne u chorych niemogących skorzystać z terapii tradycyjnych.	Uprości diagnostykę. Albuminuria wymaga innej metody diagnostycznej. Chorzy z PChN często mają białkomocz w badaniu ogólnym.	Chorzy z PChN cechują się białkomoczem, który można stwierdzić w badaniu moczu ogólnym. Albuminuria jest wczesnym, subklinicznym objawem PChN i "wymaga innej metody diagnostycznej, nie stwierdza się jej w rutynowym badaniu ogólnym moczu. Chorzy z PChN i białkomoczem odnoszą korzyść z terapii floczynami.
<b>Czy objęcie refundacją dodatkowo opakowania 28 tabl. jest zasadne?</b>	Wielkość opakowania ma znaczenie drugorzędowe.	Wystarczy to opakowanie po 30 tabletek.	Nie jest zasadne, wystarczy opakowanie a 30 tabletek, leczenie jest przewlekłe.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), <https://kdigo.org/>
- International Society of Nephrology, <https://www.theisn.org/>
- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association, <https://www.era-edta.org/en/>
- European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>
- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne (PTNefro), <https://ptnefro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>
- American Society of Nephrology, <https://jasn.asnjournals.org/>
- American Urological Association, <https://www.auajournals.org/>
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 21.04.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w ciągu ostatnich 5 lat. Wytyczne z wcześniejszych lat, zaprezentowano jedynie w przypadku gdy w okresie ostatnich 5 lat opublikowano ich aktualizacje lub dodatkowe dokumenty.

Odnaleziono 9 dokumentów opublikowanych przez 6 organizacji.

Wytyczne uwzględnione przy poprzedniej ocenie wniosku refundacyjnego dla Forxiga, tj. w AWA OT.4230.22.2021 Forxiga.

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

Dodatkowe wytyczne

- międzynarodowe wytyczne KDIGO – z 2022 r. dotyczące leczenia chorych z cukrzycą typu 2 i PChN.

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

**Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących PChN**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Wytyczne uwzględnione w AWA OT.4230.22.2021 Forxiga</b>	
NICE 2021 – PChN i 2021 – cukrzyca	<p><u>Zalecenia postępowania dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek</u></p> <p><u>Leczenie nadciśnienia tętniczego</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wielka Brytania	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy postępować zgodnie z rekomendacjami dot. leczenia nadciśnienia u pacjentów z PChN, nadciśnieniem i ACR (wskaźn k albumina/kreatynina w moczu) na poziomie 30 mg/mmol lub mniej.</li> <li>• Należy zaoferować ARB (antagoniści receptora angiotensyny) lub ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny) (w najwyższej tolerowanej dawce) dorosłym, dzieciom i młodzieży z PChN i nadciśnieniem oraz ACR &gt;30 mg/mmol (kategoria A3 dla ACR).</li> </ul> <p><u>Farmakoterapia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą, oporną przetrwałą proteinurią (na podstawie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorosłym chorym z PChN i cukrzycą (typu 1 i 2) należy zaoferować ARB lub ACEI (najwyższe tolerowane dawki), jeśli ACR jest <math>\geq 3</math> mg/mmol.</li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE ( w najwyższej tolerowanej dawce) rozważ zastosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> (inh bitor kotransportera sodowo-glukozowego 2) (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol i</li> <li>○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR).</li> </ul> <p>W listopadzie 2021 r., nie wszystkie inhibitory SGLT-2 były zarejestrowane w tym wskazaniu.</p> </li> <li>• Dorosłym chorym z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE ( w najwyższej tolerowanej dawce) zaproponuj <b>inhibitory SGLT2</b> (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACR przekracza 30 mg/mmol i</li> <li>○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR).</li> </ul> <p>W listopadzie 2021 r., nie wszystkie inhibitory SGLT-2 były zarejestrowane w tym wskazaniu (...).</p> </li> <li>• Dla dorosłych z PChN bez cukrzycy: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ocena nefrologiczna i propozycja zastosowania ARB lub ACEI (najwyższa tolerowana dawka), jeśli ACR <math>\geq 70</math> mg/mmol (...)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Antagoniści układu renina-angiotensyna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN.</li> <li>• Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku oraz</li> <li>○ monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia celów leczenia w bezpieczny sposób.</li> </ul> </li> <li>• U chorych z PChN należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i oszacować GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki.</li> <li>• Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l(...)</li> <li>• Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%.</li> <li>• Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1–2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%.</li> <li>• Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych),</li> <li>○ jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Statyny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja stężenia lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować atorwastatynę w dawce 20 mg, przy czym dozwolone jest zwiększenie dawki, jeśli nie osiągnięto &gt;40% redukcji poziomu cholesterolu nie-HDL i chorzy mają</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>eGFR na poziomie <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; w przypadku chorych z eGFR <math>&lt; 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zwiększenie dawki jest dozwolone po konsultacji z nefrologiem.</p> <p>Doustne leki przeciwplatek i antykoagulanty</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy zaoferować leki przeciwplatek chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia.</li> </ul> <p><u>Siła dowodów</u></p> <table border="1" data-bbox="357 477 1447 745"> <thead> <tr> <th>Czasownik</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Offer/refer/advise</td> <td>Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</td> </tr> <tr> <td>Consider</td> <td>Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	Czasownik	Znaczenie	Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.	Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.
Czasownik	Znaczenie						
Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażen (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.						
Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.						
<p><b>UKKA 2021</b> <b>Wielka Brytania</b></p>	<p><b><u>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób dorosłych z chorobą nerek</u></b></p> <p>Inhibitory SGLT-2 w leczeniu chorych z eGFR <math>\geq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z cukrzycą typu 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>rekomenduje się u pacjentów z UACR <math>\geq 25</math> mg/mmol z powodu nefropatii cukrzycowej/ z rozpoznaną chorobą wieńcową lub stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) (1A);</li> <li>rekomenduje się u pacjentów z UACR <math>\geq 25</math> mg/mmol z przyczyn innych niż cukrzycowe (1B);</li> <li>sugerowane jest rozpoczęcie leczenia w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i UACR <math>&lt; 25</math> mg/mmol, przy czym wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony (2B).</li> </ul> </li> <li>bez cukrzycy typu 2 <ul style="list-style-type: none"> <li>rekomenduje się u pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) (1A);</li> <li>rekomenduje się u pacjentów z UACR <math>\geq 25</math> mg/mmol, z wyjątkiem pacjentów z policystyczną chorobą nerek oraz leczonych immunoterapią (1B).</li> </ul> </li> </ul> <p>Rekomendacje do zaimplementowania u chorych z lub bez cukrzycy</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się stosowanie inhibitorów SGLT-2, które mają udowodnioną skuteczność w leczeniu przewlekłej choroby nerek (1A).</li> <li>Rekomenduje się stosowanie pojedynczego leku blokującego układ RAA w skojarzeniu z <b>inhibitorami SGLT-2</b>, w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania lub braku tolerancji leków blokujących RAA (1A).</li> <li>Leczenie <b>inhibitorami SGLT-2</b> powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.</li> <li>Rekomenduje się przerwanie leczenia z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 w przypadku wystąpienia kwasicy ketonowej (1A).</li> </ul> <p>Ostre uszkodzenie nerek, hipowolemia i poziom potasu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rekomenduje się, aby u pacjentów, u których rozpoczęto terapię z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 nie przeprowadzać rutynowej oceny funkcji nerek świeżo po rozpoczęciu terapii (1C).</li> <li>W przypadku gdy ocena funkcji nerek u pacjenta została przeprowadzona w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania inhibitorów SGLT-2, spadek poziomu eGFR należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę spodziewany efekt działania leku, aby uniknąć nieuzasadnionego przerwania terapii (2B).</li> </ul> <p>Pacjenci z cukrzycą typu 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitory SGLT-2 można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tylko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa (1C).</li> <li>Sugeruje się rozważenie przez zespół specjalistyczny możliwości rozpoczęcia terapii <b>inhibitorami SGLT-2</b> u pacjentów z eGFR <math>\geq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i uACR <math>\geq 25</math> mg/mmol spowodowanym nefropatią cukrzycową,</li> </ul>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p>pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek inhibitorów ACE/ARB (2D).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z cukrzycą typu 1 rekomenduje się monitorowanie poziomu ciał ketonowych (1B).</li> </ul> <p>Pacjenci po przeszczepieniu nerki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z funkcjonującym przeszczepem, aby można było sformułować zalecenia.</li> <li>Jakiegokolwiek wykorzystanie inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy u pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie nerki powinno być oceniane przez wielodyscyplinarny zespół (2D).</li> </ul> <p><u>Siła dowodów</u></p> <table border="1" data-bbox="357 580 1347 981"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Jakość dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów</td> <td>A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła</td> </tr> <tr> <td>2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się)</td> <td>B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	Poziom dowodów	Jakość dowodów	1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów	A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła	2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się)	B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich
Poziom dowodów	Jakość dowodów						
1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów	A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła						
2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się)	B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich						
<p><b>KDIGO 2012 – PChN, 2020 – cukrzyca Międzynarodowe</b></p>	<p><b><u>Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek</u></b></p> <p>Poniżej zaprezentowano dane dotyczące interwencji farmakologicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapobieganie progresji PChN       <ul style="list-style-type: none"> <li><b><u>Nadciśnienie tętnicze i hamowanie układu RAA</u></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docelowy poziom ciśnienia tętniczego i leki ustalane są indywidualnie, przy uwzględnieniu wieku, współistniejących chorób sercowo-naczyniowych i innych chorób współistniejących, ryzyka progresji PChN, obecności retinopatii (u chorych na cukrzycę) oraz stopnia tolerancji stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego.</li> <li>Chorych na PChN przyjmujących leki hipotensyjne należy regularnie pytać o występowanie zawrotów głowy po wstaniu do pozycji pionowej oraz sprawdzać, czy nie występuje u nich hipotensja ortostatyczna.</li> <li>Schematy leczenia hipotensyjnego u starszych pacjentów należy starannie dopasowywać, uwzględniając wiek, choroby współistniejące oraz inne przyjmowane leki. Dawki leków hipotensyjnych należy zwiększać stopniowo, zwracając uwagę na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem hipotensyjnym, w tym zaburzenia elektrolitowe, ostre upośledzenie czynności nerek, hipotensję ortostatyczną oraz działania niepożądane leków.</li> <li>U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem &lt;30 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe mierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi &gt;140 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi &gt;90 mm Hg, zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤140 mm Hg i rozkurczowego ≤90 mm Hg. (1B)</li> <li>U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem ≥30 mg/d (lub równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe mierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi &gt;130 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi &gt;80 mm Hg, sugeruje się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤130 mm Hg i rozkurczowego ≤80 mm Hg. (2D)</li> <li>Sugeruje się stosowanie ARB lub ACEI u dorosłych chorych na PChN z cukrzycą i utratą albuminy z moczem 30–300 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu). (2D)</li> <li>U wszystkich dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z dobową utratą albuminy z moczem &gt;300 mg/d (lub innym równoważnym wynikiem: dobową utratą białka z moczem, stosunek kreatyniny do albuminy, stosunek białka do kreatyniny), zaleca się stosowanie ARB lub ACEI. (1B)</li> <li>Nie ma dostatecznych danych, aby zalecać skojarzenie ACEI i ARB w celu zapobiegania progresji PChN.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><u>Kontrola glikemii</u></p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ (...) U chorych na PChN i cukrzycę kontrola glikemii powinna być składową wielokierunkowej strategii leczenia, obejmującej kontrolę ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz promowanie stosowania ACEI lub ARB, statyn i leków przeciwpłytkowych, jeśli istnieją wskazania kliniczne.</li> </ul> <p><u>Leczenie przeciwhiperqlikemiczne chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (KDIGO 2020 – cukrzyca)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ (...) Rekomenduje się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> inh bitorami <b>SGLT2</b> (1,A)</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – rekomendowany 2 – sugerowany</p> <p>Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem sytemu GRADE</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> wytyczne nie były finansowane z zewnętrznych źródeł</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Ekspersi wskazali na brak konfliktu interesów</p>
<p><b>Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek 2020</b></p> <p><b>Polska</b></p>	<p><b><u>Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i eGFR &lt; 60 ml/min. – opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, <b>inhibitor SGLT-2</b> lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>
<p><b>AHA 2020 – cukrzyca i PChN</b></p> <p><b>Stany Zjednoczone</b></p>	<p><b><u>Stanowisko AHA dotyczące kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></b></p> <p>(...) U pacjentów z PChN można odnieść korzyści ze stosowania zarówno <b>inhibitorów SGLT-2</b>, jak i agonistów GLP-1 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niemniej badania prowadzone w populacjach pacjentów z PChN nadal trwają. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek występują u pacjentów leczonych już wcześniej inh bitorami układu RAA. Biorąc pod uwagę spójne efekty uzyskiwane podczas leczenia inh bitorami SGLT-2 i agonistami GLP-1 wybór konkretnego leku powinien być podyktowany przystępnością cenową i cechami danej substancji czynnej. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę zauważalną dominację inhibitorów SGLT-2 w zakresie redukcji ryzyka niewydolności serca i agonistów GLP-1 w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, leczenie powinno być dobierane indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę fenotyp.</p> <p>Ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (nie dializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów <b>SGLT-2</b> na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR &lt; 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p>W wytycznych zaznaczono, iż zaproponowane sugestie oparte są na dostępnych danych i mogą ulec zmianie wraz z dostępem do nowych wyników trwających RCT.</p> <p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> &gt;50% autorów nie miało konfliktu interesów</p>
<p><b>ERA/EDTA 2019 – cukrzyca i PChN</b></p> <p><b>Europa</b></p>	<p><b><u>Konsensus grup roboczych EURECA-m i DIABESITY dotyczący stosowania inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 w celu nefroprotekcji i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub eGFR &gt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i m kroalbuminuria lub makroalbuminuria):       <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z HbA1c &gt;7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) – w pierwszej kolejności należy zastosować <b>inhibitor SGLT-2</b> z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym; (...)</li> <li>○ z HbA1c &lt;7% - w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę <math>\geq 1</math> leków (z wyjątkiem metforminy) na <b>inhibitor SGLT-2</b> z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym. (...)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Ekspersi zgłosili brak konfliktu interesów</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Dodatkowe wytyczne</b>	
<b>KDIGO 2022 – PChN i cukrzyca Międzynarodowe</b>	<p><b><u>Kompleksowa opieka nad chorymi na cukrzycę i PChN</u></b>  Chorzy z cukrzycą i PChN powinni być leczeni kompleksową strategią zmniejszania ryzyka progresji choroby nerek i chorób układu krążenia.  Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią oraz dostosowywanie tych leków do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana [ 1B].  Zaleca się doradzanie chorym na cukrzycę i PChN, którzy używają tytoniu, aby zaprzestali stosowania wyrobów tytoniowych [1D].</p> <p><b><u>Monitorowanie glikemii i cele leczenia u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></b>  Do monitorowania kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i PChN zaleca się stosowanie hemoglobiny A1c (HbA1c) [1C].  Zaleca się zindywidualizowaną wartość docelową HbA1c w zakresie od &lt;6,5% do &lt;8,0% u pacjentów z cukrzycą i PChN nieleczonych dializami [1C].</p> <p><b><u>Interwencje dotyczące stylu życia u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></b>  Chorzy na cukrzycę i PChN powinni stosować zindywidualizowaną dietę bogatą w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, błonnik, rośliny strączkowe, białka roślinne, tłuszcze nienasycone i orzechy; i ograniczoną w zakresie przetworzonych mięs, rafinowanych węglowodanów i słodzonych napojów.  Sugeruje się utrzymanie spożycia białka na poziomie 0,8 g białka/kg (wagi)/dzień dla osób z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek nieleczonych dializami [2C].  Sugeruje się, aby u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek spożycie sodu wynosiło &lt;2 g sodu dziennie (lub &lt;90 mmol sodu dziennie lub &lt;5 g chlorku sodu dziennie). [2C]  Pacjentom z cukrzycą i PChN zaleca się podejmowanie aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności przez skumulowany czas co najmniej 150 minut tygodniowo lub w stopniu zgodnym z ich tolerancją sercowo-naczyniową i fizyczną [1D].</p> <p><b><u>Terapie przeciwhiperlikemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D) i PChN</u></b>  Zarządzanie glikemią u pacjentów z T2D i PChN powinno obejmować modyfikację stylu życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2 (<b>SGLT2i</b>) oraz dodatkowe leczenie farmakologiczne w razie potrzeby w celu kontroli glikemii.  Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR <math>\geq 30</math> ml/min na <math>1,73 \text{ m}^2</math> metforminą [1B].  Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR <math>\geq 20</math> ml/min na <math>1,73 \text{ m}^2</math> za pomocą <b>SGLT2i</b> [1A].  U pacjentów z T2D i PChN, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych wartości docelowych glikemii pomimo stosowania metforminy i SGLT2i lub którzy nie są w stanie stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) [1B].</p> <p><b><u>Podejścia do postępowania z chorymi na cukrzycę i PChN</u></b>  Zaleca się wprowadzenie ustrukturyzowanego programu edukacyjnego do samodzielnego leczenia w opiece nad osobami z cukrzycą i PChN [1C].  Sugeruje się, aby decydenci instytucjonalni wdrożyli zespołową, zintegrowaną opiekę skoncentrowaną na ocenie ryzyka i wzmocnieniu pozycji pacjentów, aby zapewnić kompleksową opiekę chorym na cukrzycę i PChN [2B].</p>

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

Spośród 6 organizacji tylko jedna – brytyjska UKKA 2021 odniosła się do możliwości stosowania SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy. Pozostałe organizacje NICE 2021, KDIGO 2012/2020, KDIGO 2022, Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek 2020, AHA 2020 i ERA/EDTA 2019 wskazują możliwość zastosowania SGLT-2 u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i PChN.

W wytycznych NICE 2021 wskazano, iż u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, którzy przyjmują ARB lub ACEi należy rozważyć dodanie do terapii inhibitorów SGLT-2, jeśli ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol i spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). Natomiast jeśli ACR przekracza 30 mg/mmol należy zaproponować terapię SGLT-2. Również wytyczne KDIGO 2020 i KDIGO 2022 dotyczące leczenia cukrzycy u chorych z PChN rekomendują zastosowanie u pacjentów z eGFR  $\geq 30$  ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$  inhibitorów SGLT-2. Polska Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, wytyczne AHA 2020 i ERA/EDTA 2019 również zalecają u chorych z cukrzycą i PChN zastosowanie inhibitorów SGLT-2. W wytycznych nie wskazano na konieczność jednoczesowego stosowania

u pacjentów leków blokujących układ renina-angiotensyna. W rekomendacjach ERA/EDTA 2019 i AHA 2020 podkreślono nefro- i kardioprotekcyjne działanie leków z analizowanej grupy.

Wytyczne UKKA 2021 wskazały natomiast na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek (eGFR  $\geq 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zarówno z, jak i bez towarzyszącej cukrzycy typu 2. Leki z tej grupy rekomendowane są u pacjentów z UAC  $\geq 25$  mg/mmol, przy czym powinny być stosowane w skojarzeniu z pojedynczym lekiem blokującym układ renina-angiotensyna-aldosteron, jeśli nie ma do nich przeciwwskazań. Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.

W odnalezionych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do wartości wskaźnika ACR, u pacjentów z PChN, u których zaleca się stosowanie dapagliflozyny.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do czterech ekspertów klinicznych. W procesie przygotowywania raportu otrzymano trzy odpowiedzi dotyczące ocenianej interwencji, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. Jacek Piotr Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Prof. dr hab. Maria Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
<b>Aktualnie stosowane technologie medyczne i odsetki pacjentów, którzy je stosują.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ARB – aktualnie stosowane u 20% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii u 15%, technologia najtańsza (szacunki własne)</li> <li>ACE-i – aktualnie stosowane u 80% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii u 70%, technologia najtańsza (szacunki własne)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACE-i – aktualnie stosowane u 60% pacjentów, technologia najskuteczniejsza (Tylicki 2012)</li> <li>ARB – aktualnie stosowane u 40% pacjentów, technologia najskuteczniejsza (Tylicki 2012, Ruggenti 2006, Brenner 2001, Wiviott 2019, Heerspink 2020)</li> <li>Dieta, styl życia, leczenie powikłań PChN, Leczenie nadciśnienia, Leczenie cukrzycy, Leczenie hiperlipidemii, Utrzymanie należytej masy ciała – technologia najtańsza – na podstawie powszechnie znanych zaleceń leczenia nadciśnienia i cukrzycy oraz zdrowego trybu życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACE-i/ARB – aktualnie stosowane u 80% pacjentów, co zdaniem eksperta nie ulegnie zmianie w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii (odsetek stosujących wówczas pacjentów również będzie wynosił 80%) – technologia najtańsza (KDIGO 2012)</li> <li>Dieta, styl życia, leczenie nadciśnienia, redukcja masy ciała, kontrola ciśnienia tętniczego, czyli nefroprotekcja – technologia najtańsza (KDIGO 2012)</li> </ul>
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Możliwe działania uboczne (kaszel, obrzęki obwodowe, reakcje uczuleniowe, nefrotoksyczność)</li> <li>Nieskuteczność</li> </ol>	<p><i>ACEi/ARB - problemy dotyczą jedynie braku skuteczności i nietolerancji, ograniczeń stosowania ACEi/ARB w miarę obniżania się eGFR co może wiązać się z występowaniem hiperkaliemii, i kaszlu. Przy niskich wartościach eGFR &lt;30ml/min, przy zwężeniu tętnicy nerkowej pojawia się ryzyko progresji niewydolności i hiperkaliemii.</i></p> <p><i>Pacjenci niechętnie zmieniają styl życia. Często nie dostosowują się do zaleceń lekarskich dotyczących zaleceń dietetycznych, aktywności fizycznej oraz leczenia</i></p>	<p><i>Dostępność ACEi/ARBi jest powszechna, problemy dotyczą jedynie niepełnej skuteczności i nietolerancji, ograniczenia stosowania ACEi/ARB w miarę obniżania się eGFR, hiperkalemia.</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. Jacek Piotr Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Prof. dr hab. Maria Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
		<i>nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.</i>	
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Opóźnienie postępu przewlekłej choroby nerek może pozwolić na zmniejszenie liczby chorych wymagających drogiego leczenia nerkozastępczego. Wydłuży się spodziewany okres przeżycia chorych. Spadną koszty leczenia powikłań PChN.</i>	<i>Dostępność do nowych terapii, stosowanie leków hamujących receptor dla mineralokortykoidów. Dostępność do opieki nefrologicznej, opieka koordynowana. Zmiana polegająca na dodaniu do wskazań słowa białkomocz bez podania dokładnej wartości umożliwi włączenie SGLT-2 bez konieczności wykonywania niedostępnego rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię.</i>	<i>Lepsza dostępność do poradni nefrologicznych, wczesne wykrywanie PChN, wczesne włączanie leku hamującego progresję i zmniejszającego białkomocz. Dostępność do nowych skutecznych terapii i możliwość skojarzonego leczenia (np. flozyny + finerenon)</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Forxiga w omawianym wskazaniu?	<i>Możliwość nadużyć istnieje. Podstawą jest rzetelność dokumentacji lekarskiej określającej wskazania refundacyjne.</i>	<i>Nie widzę możliwości nadużyć. Lek jest wygodny w stosowaniu 1x dziennie, redukuje ryzyko niewłaściwego stosowania leku przez chorych. Będzie stosowany częściej ze względu na łatwiejsze spełnienie kryterium refundacyjnego o ile ono zostanie wprowadzone.</i>	<i>Nie widzę możliwości nadużyć.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Tak. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów posiadających pozostałe wskazania medyczne do stosowania dapagliflozyny: 1.cukrzycę (w tym chorzy z nefropatią cukrzycową) 2.przewlekłą niewydolność krążenia</i>	<i>Wszelkie działania włączane wcześniej mogą zwolnić progresję choroby nerek. Zastosowanie flozyn przy już niewielkim śladowym lub 1+ białkomoczu stwierdzanym w badaniu ogólnym moczu może być korzystne i zmniejszyć liczbę chorych w zaawansowanych stadiach PChN. Bardziej mogą skorzystać chorzy ze współchorobowością (PChN, cukrzyca, niewydolność serca). Chorzy po transplantacji nerki, u których nie ma jak dotąd udowodnionego działania nefroprotektoryjnego żadnej ze wspomnianych powyżej terapii lekowych ACEi/ARB, mogą być beneficjentami flozyn.</i>	<i>Pacjenci ze współchorobowościami: cukrzyca typu 2+ niewydolnością serca+ przewlekłą chorobą nerek. Biorcy przeszczepu nerki.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Tak. Dotyczy to zwłaszcza chorych z zaawansowaną PChN: 1.Chorzy w stadium V PChN 2.W chwili obecnej także chorzy z szacowanym GFR &lt; 20 ml/min/1,73 m2</i>	<i>Pacjenci z eGFR&lt;25 ml/min, ponieważ jest to już okres, kiedy zwolnienie progresji niewydolności jest mało prawdopodobne. Pacjenci z nawrotowymi zakażeniami układu moczowego. Może być ryzyko infekcji ze względu na cukromocz. Pacjenci nie współpracujący mogą mieć ryzyko odwodnienia, diurezą osmotyczną spowodowaną cukromoczem. Pacjenci w podeszłym wieku z tzw. nerką starczą i fizjologicznie w tym okresie upośledzonym zagęszczaniem moczu, zmniejszonym pragnieniem</i>	<i>Pacjenci z eGFR&lt;25 ml/min, pacjenci z nawracającymi zakażeniami układu moczowego.</i>

Ekspert	Prof. dr hab. Jacek Piotr Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Prof. dr hab. Maria Alicja Dębska-Ślizień Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii	Prof. dr hab. Magdalena Durlik Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii
		mogą być narażeni na odwodnienie. Należy zwrócić uwagę na chorych z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego. Lek może spowodować obniżenie ciśnienia tętniczego.	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Nie widzę problemów natury medycznej i organizacyjnej.	Nie widzę większych problemów, lek jest skuteczny, niewielka liczba działań niepożądanych. Należy zwrócić uwagę na ryzyko odwodnienia zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku. Problemem mogą być też zakażenia układu moczowego, co może stanowić ograniczenie w stosowaniu w grupie chorych z nawrotowymi ZUM.	Większa częstość zakażeń układu moczowego.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 69), obecnie dapagliflozyna refundowana jest ze środków publicznych w populacji pacjentów z cukrzycą 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; u pacjentów z przewlekłą niewydolnością 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 oraz pacjentów z przewlekłą chorobą nerek u dorosłych pacjentów z eGFR  $<$ 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq$ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Refundowane produkty lecznicze z dapagliflozyną**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny<sup>20</sup></b>							
Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	153,90	161,60	178,14	30%	53,44

W analizowanym wskazaniu refundacją objęte są produkty stosowane w PChN, jako terapie obejmujące leczenie przyczyn jej rozwoju i spowalniające jej progresję. Wśród nich należy wymienić leki przeciwcukrzycowe, leki stosowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego i hipercholesterolemii.

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

<sup>20</sup> W grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny refundowane są także Invokana 100 mg i Jardiance 10 mg, jednak wskazania tych produktów leczniczych nie obejmują wskazania wnioskowanego.

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

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Terapia standardowa (placebo)	<p><i>W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (m.in. cukrzycy i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek GFR (nadciśnienia, cukrzycy, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek.</i></p> <p><i>W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek obecnie stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego; ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi rekomendowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT 2 i agonistów GLP 1 jednak inne flozyny i agoniści GLP 1 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w niniejszej analizie ze względu na brak refundacji w Polsce w leczeniu PChN.</i></p> <p><i>Zgodnie z badaniem klinicznym DAPA-CKD dapagliflozyna dodawana była do terapii ACEi lub ARB, jeśli nie istniały przeciwwskazania do takiego leczenia. Do badania włączono także chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami ACE lub ARB. Statyny w badaniu stosowało 65% chorych. W związku z wnioskowanym wskazaniem, w praktyce klinicznej dapagliflozyna będzie stosowana jako terapia dodana i nie zastąpi ACEi, ARB ani statyn, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.</i></p> <p><i>Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne dapagliflozyny jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo). Aktualnie, w tej populacji chorych nie jest dostępna żadna inna alternatywna technologia medyczna.</i></p>	<p>W opinii analityków Agencji wybór terapii standardowej (placebo) jako komparatora dla wnioskowanej technologii jest zasadny. Zgodnie z opiniami ekspertów Agencji aktualnie u pacjentów stosowane są inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, blokery receptora angiotensyny, a także dieta, styl życia, leczenie powikłań PChN, leczenie nadciśnienia, leczenie cukrzycy, leczenie hiperlipidemii oraz utrzymanie należytej masy ciała.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 albuminurii. W związku z tym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego zdefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina ≥30 mg/g, a więc równocześnie z ułatwieniem preskrypcji wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , a białkomoczem lub albuminurią, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.	badania przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą, niewydolnością serca lub innymi schorzeniami bez współistniejącej choroby nerek; badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska	-
Interwencja	Dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg**	-	-
Komparatory	Placebo**	-	-
Punkty końcowe	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;</li> <li>• ≥50% redukcja eGFR;</li> <li>• schyłkowa niewydolność nerek;</li> <li>• eGFR &lt;15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• długoterminowa dializoterapia;</li> <li>• przeszczep nerki;</li> <li>• przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia;</li> <li>• zgon z przyczyn nerkowych;</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>• ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;</li> <li>• zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;</li> <li>• zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny;</li> <li>• nagłe pogorszenie czynności nerek;</li> <li>• regresja i progresja wskaźnika ACR;</li> <li>• zmiana eGFR;</li> </ul>	badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki; nieadekwatny cel badania.	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana wskaźnika ACR;</li> <li>• zmiana ciśnienia krwi;</li> </ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania;</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;</li> <li>• zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem;</li> <li>• zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorię wg MedDRA;</li> <li>• poszczególne poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek;</li> </ul>		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efektywność kliniczna – badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne – przeglądy systematyczne i raporty HTA,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>	badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),	-
Inne kryteria		doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań włączonych do analizy głównej); poglądowy i przeglądowy charakter publikacji	Do przeglądu włączono badanie skuteczności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022) dostępne tylko w postaci doniesienia konferencyjnego

ACR – wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego;

\* zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min”, w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

\*\* dodawane do dotychczasowej terapii, w tym głównie leków z grupy ACEI/ARB i statyn.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono 21 listopada 2022 roku.

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

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono w ramach analizy głównej jedno badanie kliniczne z zastosowaniem dapagliflozyny (DAPA):

- DAPA-CKD oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było do takiego leczenia przeciwwskazań. Populacja z badania DAPA-CKD obejmuje szerszą populację niż populacja wnioskowana (do badania włączano pacjentów z eGFR >60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), niemniej wnioskodawca przedłożył wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Ponadto do analizy dodatkowej włączono 7 badań RCT porównujących DAPA z PLC:

- DECLARE-TIMI 58 – obejmujące chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową,
- DAPA-HF – obejmujące dorosłych chorych (wiek ≥18 lat) z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (<40%) (klasa II-IV NYHA),
- DELIGHT – obejmujące dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR 30-3500 mg/g,
- DERIVE – obejmujące dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Kohan 2014 – obejmujące dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c ≥7,0 i ≤11,0%, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)
- DIAMOND – obejmujące dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z 24h proteinurią >500 mg i ≤3500 mg oraz eGFR ≥25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez cukrzycy
- DELIVER – obejmujące dorosłych chorych z niewydolnością serca i frakcją wyrzutową lewej komory >40% oraz z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Badanie DELIVER, opublikowane w 2022 r., nie odnosiło się do wnioskowanej populacji, w związku z czym odstąpiono od przedstawiania jego wyników. Pozostałe, wskazane wyżej badania zostały ujęte w poprzednim raporcie Agencji dotyczącym stosowania Forxiga w PChN – wniosek refundacyjny dotyczący wskazania: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (AWA OT.4230.22.2021 Forxiga)<sup>21</sup>, w związku z czym w niniejszym raporcie zostały przedstawione jedynie wyniki odnoszące się do wnioskowanego poszerzenia populacji docelowej o pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem ACR w przedziale 30-199 mg/g, pochodzące z badania DAPA-CKD:

- analiza post hoc z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022)
- ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g z wykorzystaniem regresji Poissona (Davis 2022)

W analizie wnioskodawcy przedstawiono także wyniki odnoszące się do wnioskowanego poszerzenia populacji docelowej o pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem ACR w przedziale 30-199 mg/g pochodzące z badania DECLARE-TIMI 58:

- wyniki badania DECLARE-TIMI 58 (publikacje pełnotekstowe)

<sup>21</sup> <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>



Natomiast należy zwrócić uwagę, że jak zaznaczono w AWA OT.4230.22.2021 Forxiga, w badaniu DECLARE-TIMI-58 przewlekła choroba nerek nie stanowiła kryterium włączenia do badania, w związku z czym w niniejszym raporcie odstępiono od przedstawiania tych wyników.

Ponadto w analizie wnioskodawcy i niniejszym raporcie przedstawiono wyniki badania efektywności praktycznej, opublikowane po dacie poprzedniej oceny.

- OPTIMISE-CKD (Tangri 2022 – plakat konferencyjny)

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono także przeglądy systematyczne: Arshad 2022, Bhatia 2022, Chalmoukou 2022, Chen 2022, Giri Ravindran 2022, Li 2021, Lin 2022, Liu 2022. W niniejszym raporcie odstępiono od przedstawiania ich wyników, ponieważ nie odnosiły się do wnioskowanego poszerzenia populacji docelowej o pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem ACR w przedziale 30-199 mg/g.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę badania DAPA-CKD, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny (Forxiga) w porównaniu z placebo u dorosłych pacjentów z PChN, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 i ≤5000 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

**Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>DAPA-CKD</b> (Heerspink 2020, Heerspink 2020b, Wheeler 2020, Wheeler 2021, McMurray 2021, Heerspink 2021, Wheeler 2021b, Persson 2021, Heerspink 2021b, Chertow 2021, Hershink 2021b, Jongs 2021, McMurray 2021b) <b>Źródło finansowania:</b> AstraZeneca	<b>Typ badania:</b> międzynarodowe (21 krajów, w tym w Polsce), wielośrodkowe (386 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby <b>Typ randomizacji:</b> blokowa, stratyfikowana (stratyfikacja pod względem obecności cukrzycy typu 2 i poziomu ACR) <b>Hipoteza:</b> superiority (domyślnie) <b>Interwencja:</b> dapagliflozyna (DAPA) w dawce 10 mg/dobę <b>Komparator:</b> placebo Terapia dapagliflozyną stanowiła terapię „add-on” do terapii ACEI/ARB. Ponadto pacjenci z cukrzycą (zarówno w ramieniu PLC, jak i DAPA) przyjmowali leki przeciwcukrzycowe (m.in. biguanidy (29%) czy insulinę (37,1%)). Dodatkowo pacjenci przyjmowali również m.in. leki przeciwzakrzepowe i leki obniżające poziom lipidów (statyny). <b>Mediana okresu obserwacji:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2,4 roku</li> </ul> W dniu 26 marca 2020 r. niezależny komitet monitorujący dane zalecił przerwanie badania z powodu wyraźnej skuteczności na podstawie	<b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥18 lat;</li> <li>• eGFR ≥25 i ≤75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>• ACR ≥200 i ≤5000 mg/g;</li> <li>• stabilna i maksymalna tolerowana dawka ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań.</li> </ul> <b>Kryteria wykluczenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 1;</li> <li>• autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna policystyczna choroba nerek, toczniowe zapalenie nerek lub zapalenie naczyń związane z ANCA (przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów);</li> <li>• terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna immunoterapia w przypadku pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania;</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca klasy IV według New York Heart Association;</li> <li>• zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania;</li> <li>• dowolny stan kliniczny poza obszarem badania nerek i układu sercowo-naczyniowego o przewidywanej długości życia &lt;2 lat na podstawie oceny klinicznej badacza;</li> <li>• zaburzenia czynności wątroby (AST lub AIAT &gt;3-krotność górnej granicy normy)</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony nerkowy punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek* lub zgon z przyczyn nerkowych** lub sercowo-naczyniowych</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek (utrzymujący się eGFR &lt;15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub konieczność przewlekłej dializy lub przeszczep nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych;</li> <li>• hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej;</li> <li>• zgon niezależnie od przyczyny;</li> </ul> <b>Eksploracyjne punkty końcowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• którakolwiek ze składowych złożonych punktów końcowych;</li> <li>• złożony punkt końcowy: przewlekła dializa, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych;</li> <li>• ≥40% redukcja eGFR;</li> <li>• ≥30% redukcja eGFR;</li> <li>• zmiana eGFR;</li> <li>• odsetek pacjentów z eGFR &gt;40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na początku badania, którzy osiągnęli stadium 4 PChN;</li> <li>• zmiana ACR;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>408 pierwszorzędowych zdarzeń końcowych</p> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>analizę skuteczności prowadzono w populacji ITT, która obejmuje wszystkich zrandomizowanych pacjentów;</li> <li>analizę bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę DAPA lub placebo.</li> </ul>	<p>(GGN) lub całkowita bilirubina &gt;2-krotność GGN w momencie włączenia do badania).</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> (N=4 304):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa DAPA: 2 152</li> <li>grupa placebo: 2 152</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów z populacji ITT:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa DAPA: 2 149</li> <li>grupa placebo: 2 149</li> </ul> <p><u>Średnia wieku pacjentów:</u> 61,8 roku (SD=12,1)</p> <p><u>Odsetek kobiet:</u> 33,1%</p> <p><u>Średnie eGFR:</u> 43,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (SD=12,4)</p> <p><u>Mediana ACR:</u> 949 mg/g</p> <p><u>Odsetek pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>z cukrzycą typu 2: 67,5%</li> <li>z chorobą sercowo-naczyniową: 37%</li> <li>z niewydolnością serca: 11%</li> </ul> <p><u>Pacjenci, którzy przerwali leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa DAPA: 274 (13%)</li> <li>grupa placebo: 309 (14%)</li> </ul> <p><u>Dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 5 i &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w badaniu DAPA-CKD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>łączna liczba pacjentów ██████████ (DAPA: ██████████, PLC: ██████████)</li> <li>wiek (średnia): ██████████</li> <li>odsetek kobiet: ██████████</li> <li>odsetek pacjentów z cukrzycą typu 2: ██████████</li> <li>odsetek pacjentów z niewydolnością serca ██████████</li> <li>odsetek pacjentów stosujących przed leczeniem ACEI ██████████</li> <li>odsetek pacjentów stosujących przed leczeniem ARB: ██████████</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie potasu w surowicy &gt;6,0 mmol/l, &gt;5,5 mmol/l, &lt;3,5 mmol/l lub &lt;3,0 mmol/l;</li> <li>podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z ostatnim pomiarem przez laboratorium centralne);</li> <li>odsetek pacjentów bez cukrzycy na początku badania, z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w trakcie badania;</li> <li>zmiana HbA1c;</li> <li>złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;</li> <li>hospitalizacja z powodu HF;</li> <li>zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem;</li> <li>udar zakończony lub niezakończony zgonem;</li> <li>jakość życia (EQ-5D-5L);</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 8 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

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

Oceniany element	DAPA-CKD
Metoda randomizacji	Niskie
Ukrycie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	Niskie

Oceniany element	DAPA-CKD
Zaślepienie oceny efektów	Niskie
Niekompletne dane	Niskie
Selektywne raportowanie	Niejasne
Inne	Niskie

Pozostałe badania otrzymały 5/5 punktów w skali Jadada, z wyjątkiem badania Kohan 2014, które uzyskało 4/5 punktów, gdyż nie wskazano w nim metody randomizacji. Wnioskodawca przeprowadził również ocenę ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane. Badania DECLARE-TIMI-58 oraz DAPA-HF otrzymały 6/7 punktów (odjęto punkty za brak opisu wyników dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji), badanie DELIGHT 7/7 punktów, badanie DERIVE 6/7 punktów (punkt odjęto za brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów), badanie Kohan 2014 5/7 (punkty odjęto za brak opisu metody randomizacji oraz brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów), a badanie DIAMOND 5/7 punktów (punkty odjęto za brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów oraz za fakt, iż badanie to jest badaniem typu naprzemiennego).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stanowiła [ ] populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥30 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g. W związku z tym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dostarczonych przez Wnioskodawcę – dane nieopublikowane. W celu uzupełnienia danych dla pacjentów z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, dołączono analizę post hoc obejmującą populację chorych z mikroalbuminurią (UACR 30-300 mg/g) oraz ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na pacjentów z wyjściowym UACR <200 mg/g. (...)
2. W badaniu DAPA-CKD uczestniczył wyjątkowo wysoki odsetek chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2 (67,5%, podczas gdy w rzeczywistej praktyce klinicznej cukrzycę stwierdza się u 30–50% pacjentów z PChN), jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna w obu analizowanych podgrupach chorych. (...)
3. W celu przeprowadzenia bardziej kompleksowej oceny stosowania dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i niewydolnością serca (w tym u chorych z zaburzeniami czynności nerek) oraz badania randomizowane, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (niezależnie od występowania schorzeń współistniejących, w tym cukrzycy typu 2) w zakresie parametrów laboratoryjnych.
4. Włączone opracowania przedstawiały wyniki cząstkowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia niektórych włączonych opracowań uniemożliwiły włączenie do nich badania DAPA-CKD, a tym samym uniemożliwiły także pełną ocenę dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym. Większość włączonych do analizy opracowań wtórnych charakteryzowała się niską lub krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, w przypadku 2 badań brak dostępu do suplementu spowodował brak możliwości oceny jakości badania.
5. W przypadku analizy efektywności praktycznej, odnaleziono tylko 1 badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniające stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, którego wyniki dostępne są jedynie w formie posteru. (...)

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków (wg AWA OT.4230.22.2021 Forxiga):

1. Badanie DAPA-CKD zostało przeprowadzone w populacji szerszej niż wnioskowana (pacjenci z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pochodzą z analizy post-hoc. Dlatego wyniki takiej analizy należy interpretować z ostrożnością.
2. Dane dla subpopulacji pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> stanowią dane niepublikowane (pochodzące od podmiotu odpowiedzialnego), tym samym doniesienia te nie podlegały ocenie peer review i są trudne do weryfikacji.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 21 listopada 2022 r. odnaleziono tylko jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych, w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek (DAPA-CKD).
2. (...) Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak wysokiej jakości dowodów naukowych oceniających istotne klinicznie twarde punkty końcowe w populacji chorych zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, a w szczególności w populacji chorych stanowiącej wnioskowane rozszerzenie aktualnego wskazania refundacyjnego dla dapagliflozyny w leczeniu PChN, tj. z wyjściowym UACR 30-200 mg/g, przy czym dostępne doniesienia wydają się dobrze przybliżać rzeczywisty efekt terapeutyczny dapagliflozyny w tej populacji chorych.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Główne badanie, tj. badanie DAPA-CKD nie obejmowało pacjentów z wyjściową wartością ACR, której dotyczy wnioski o rozszerzenie wskazania, tj. 30-200 mg/g. W analizie przedstawiono ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g (regresja Poissona, [redacted]) oraz analizę post hoc z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022).
2. Pozostałe wyniki dotyczące subpopulacji z ACR 30-200 mg/g przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badania DECLARE-TIMI 58, w którym przewlekła choroba nerek nie stanowiła kryterium włączenia do badania oraz z badania efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022), którego wyniki są dostępne jedynie w postaci plakatu konferencyjnego.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### DAPA-CKD

##### Główne wyniki przedstawione w AWA OT.4230.22.2021 Forxiga

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

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

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

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – złożony punkt końcowy:  $\geq 50\%$  redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z eGFR  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – okres obserwacji 2,4 roku**

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

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

### ≥50% redukcja eGFR

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

**Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – ≥50% redukcja eGFR – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w czasie okresu obserwacji 2,4 roku (mediana)**

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

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

### Schyłkowa niewydolność nerek

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

- schyłkowej niewydolności nerek [redacted]
- eGFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [redacted]
- długoterminowej dializoterapii [redacted]

Szansa wystąpienia ww. zdarzeń była [redacted] w grupie DAPA vs PLC.

W zakresie punktu końcowego przeszczep nerki [redacted]. Szczegółowe wyniki prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności – schyłkowa niewydolność nerek – analiza w populacji ogólnej oraz w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – okres obserwacji 2,4 roku (mediana)**

Punkt końcowy	DAPA		PLC		HR (95% CI) wartość p	OR (95% CI) wartość p*	RD (95% CI) wartość p*	NNT (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)				
Analiza w podgrupie pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>								
Schyłkowa niewydolność nerek	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
eGFR <15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długoterminowa dializoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

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

### Dodatkowe dane względem AWA OT.4230.22.2021 Forxiga

#### Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g (regresja Poissona)

Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (trwała ≥50% redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej ≥50% redukcji eGFR u chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g (15 mg/g i 30 mg/g). W przypadku punktu końcowego schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej przy niższych poziomach UACR, tj. 15 mg/g i 30 mg/g.

**Tabela 19. Roczna częstość występowania zdarzeń na 100 pacjentów i współczynnik częstości zdarzeń dla DAPA vs PLA w zależności od wyjściowego UACR.**

Punkt końcowy	UACR, mg/g	Częstość zdarzeń (95% CI)		DAPA vs PLA, RR (95% CI)
		PLA	DAPA	
Pierwszorzędowy punkt końcowy: trwała ≥50% redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych	15	3,37 (3,08; 3,69)	2,26 (1,85; 2,76)	0,67 (0,56; 0,80)
	30	3,40 (3,11; 3,72)	2,28 (1,87; 2,78)	0,67 (0,56; 0,80)
	300	3,87 (3,56; 4,21)	2,55 (2,11; 3,07)	0,66 (0,56; 0,78)
	1000	5,44 (5,08; 5,82)	3,42 (2,91; 4,03)	0,63 (0,55; 0,72)
Trwała ≥50% redukcja eGFR	15	1,86 (1,66; 2,08)	1,10 (0,85; 1,43)	0,59 (0,48; 0,73)
	30	1,87 (1,67; 2,10)	1,11 (0,85; 1,44)	0,59 (0,48; 0,73)
	300	2,17 (1,95; 2,41)	1,26 (0,98; 1,62)	0,58 (0,48; 0,70)
	1000	3,19 (2,92; 3,48)	1,77 (1,42; 2,20)	0,55 (0,47; 0,65)
Rozwinięcie ESKD	15	1,36 (1,20; 1,55)	1,05 (0,80; 1,37)	0,77 (0,58; 1,03)
	30	1,37 (1,21; 1,56)	1,06 (0,81; 1,38)	0,77 (0,58; 1,03)
	300	1,60 (1,42; 1,81)	1,20 (0,93; 1,55)	0,75 (0,58; 0,98)
	1000	2,40 (2,17; 2,65)	1,69 (1,35; 2,11)	0,70 (0,57; 0,87)

eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate), ESKD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. end stage kidney disease, end stage renal disease)

**Tabela 20. Współczynnik częstości zdarzeń (na podstawie rocznej częstości występowania na 100 pacjentów) dla DAPA vs PLA w zależności od wyjściowego UACR oraz występowania cukrzycy typu 2.**

Punkt końcowy	UACR, mg/g	DAPA vs PLA, RR (95% CI)	
		Brak cukrzycy typu 2	Cukrzyca typu 2
Pierwszorzędowy punkt końcowy: trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych	15	0,55 (0,39; 0,79)	0,69 (0,56; 0,86)
	30	0,55 (0,39; 0,79)	0,69 (0,56; 0,86)
	300	0,55 (0,40; 0,75)	0,68 (0,56; 0,83)
	1000	0,54 (0,42; 0,68)	0,65 (0,56; 0,77)
Trwała $\geq 50\%$ redukcja eGFR	15	0,56 (0,36; 0,87)	0,57 (0,45; 0,73)
	30	0,56 (0,36; 0,86)	0,57 (0,45; 0,73)
	300	0,55 (0,37; 0,82)	0,57 (0,45; 0,71)
	1000	0,54 (0,40; 0,73)	0,54 (0,45; 0,66)
Rozwinięcie ESKD	15	0,70 (0,39; 1,27)	0,78 (0,55; 1,11)
	30	0,70 (0,39; 1,26)	0,78 (0,55; 1,11)
	300	0,69 (0,41; 1,16)	0,76 (0,55; 1,06)
	1000	0,66 (0,45; 0,96)	0,72 (0,55; 0,94)

**Ekstrapolacja wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR <200 mg/g****Wyniki dla subpopulacji z wyjściowym wskaźnikiem ACR w przedziale 30-199 mg/g**

Wyniki analizy post-hoc badania DAPA-CKD (Heerspink 2022) nie wykazały istotnych statystycznie różnic w efekcie leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo pomiędzy subpopulacjami chorych z UACR 30-<300 mg/g vs UACR  $\geq 300$  mg/g pod względem zmiany eGFR (MD=1,8 vs 1,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, p=0,62) i procentowej zmiany UACR (MD=-16,0 vs -14,6%, p=0,36).

**Tabela 21. Wyniki analizy post hoc w badaniu DAPA-CKD u chorych bez cukrzycy typu 2 z mikro- i makroalbuminurią: DAPA vs PLA (Heerspink 2022)**

Parametr	DAPA vs PLA, MD [95% CI]		p dla interakcji
	Mikroalbuminuria (A2: 30-<300 mg/g), N=136	Makroalbuminuria (A3: $\geq 300$ mg/g), N=1262	
eGFR 0-2 tyg., ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-2,4 [-4,5; -0,4]	-2,0 [-2,7; -1,3]	0,46
eGFR >2 tyg., ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,8 [0,4; 3,1]	1,2 [0,6; 1,8]	0,62
UACR, % zmiana, mg/g	-16,0 [-21,2; 41,8]	-14,6 [5,3; 22,9]	0,36

Ponadto wg AKL wnioskodawcy częstość występowania złożonego nerkowego punktu końcowego (trwała  $\geq 50\%$  redukcja eGFR, niewydolność nerek, zgon z powodu niewydolności nerek) była numerycznie niższa w grupie dapagliflozyny (1 zdarzenie) w porównaniu do grupy placebo (3 zdarzenia) w subpopulacji chorych z UACR 30 <300 mg/g.

**SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA**

W badaniu OPTIMISE-CKD, przeprowadzonym w oparciu o elektroniczne dokumentacje medyczne i dane administracyjne pochodzące z amerykańskiej bazy Optum de-identified Market Clarity (2007-2015), pacjentów którzy dopiero rozpoczęli leczenie dapagliflozyną lub innym inhibitorem SGLT-2 w latach 2015-2021,

przeanalizowano dane analizowano w okresie 24 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wykluczono pacjentów wcześniej leczonych flozynami, z cukrzycą typu 1, cukrzycą ciążową lub poddawanych dializom.

Po rozpoczęciu leczenia dapagliflozyną u chorych z wyjściowym UACR 30-200 mg/g poziom UACR uległ redukcji o 39% w populacji całkowitej, 36% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub diagnozą PChN, 23% w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz 36% w populacji chorych z eGFR ≤90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Największą 44% redukcję obserwowano w podgrupie chorych bez cukrzycy typu 2 niezależnie od eGFR (nie oszacowano zmian w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 w poszczególnych podgrupach w zależności od poziomu eGFR ze względu na zbyt małą liczebność populacji).

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności praktycznej - OPTIMISE-CKD (Tangri 2022)**

Parametr	Populacja		Łącznie		eGFR <60 lub diagnoza PChN		eGFR <60		eGFR ≤90	
	Wyjściowe UACR, mg/g	Występowanie cukrzycy	N	Średnia % zmiana [95% CI]	N	Średnia % zmiana (95% CI)	N	Średnia % zmiana [95% CI]	N	Średnia % zmiana (95% CI)
UACR, % zmiana, mg/g	30-200	Łącznie	4146	-39 [-40; -37]	2341	-36 [-39; -33]	455	-23 [-30; -15]	1932	-36 [-39; -33]
		T2DM	4110	-39 [-41; -37]	2334	-36 [-39; -33]	453	-23 [-30; -15]	1920	-36 [-39; -32]
		Bez T2DM	36	-44 [-64; -14]	7	-	2	-	12	-

eGFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate), T2DM – cukrzyca typu 2; UACR – albumina/kreatynina w moczu.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### DAPA-CKD

##### Główne wyniki przedstawione w AWA OT.4230.22.2021 Forxiga

##### Populacja ogólna

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

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

- poważnych zdarzeń niepożądanych o 19% (OR=0,81; 95% CI: 0,72; 0,93; p=0,02),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu o 35% (OR=0,65; 95% CI: 0,50; 0,84; p=0,0008),
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania o 43% (OR=0,57; 95% CI: 0,40; 0,82; p=0,002),
- zaburzeń serca o 45% (OR=0,65 95% CI: 0,52; 0,81; p=0,0001),
- zaburzeń żołądkowo jelitowych o 91% (OR=0,09; 95% CI: 0,04; 0,21; p<0,00001),
- zapalenia płuc o 38% (OR=0,62, 95% CI: 0,42; 0,91, p=0,01).

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

- zdarzeń niepożądanych mających związek z leczeniem o 1,27 razy (OR=1,27; 95%CI: 1,06; 1,54; p=0,01),
- zmniejszoną objętością osocza o 1,44 razy (OR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,90; p=0,01).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.



Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa – populacja ogólna

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

\* 3 chorych w każdej z grup nie otrzymało leczenia

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

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono.

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

#### ChPL Forxiga

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ): hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną),

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki, prąca i powiązane zakażenia narządów płciowych, zakażenia układu moczowego, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dysuria, wielomocz, zwiększony hematokryt, obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego, dyslipidemia.

OGólny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek był spójny ze znanym profilem bezpieczeństwa dapagliflozyny.

#### EMA, FDA, URPL

Na stronach URPL, EMA oraz FDA nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL Forxiga. Szczegółowe informacje zawiera AKL rozdział 10 AKL wnioskodawcy

### 4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z analizą wnioskodawcy: *Wnioskowane wskazanie zmienia zapis w aktualnym wskazaniu refundacyjnym „z albuminurią  $\geq 200$  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 albuminurii. W związku z tym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego zdefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina  $\geq 30$  mg/g, a więc równocześnie z ułatwieniem preskrypcji wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.*

W związku z powyższym należy zwrócić uwagę, że główne badanie, tj. badanie DAPA-CKD nie obejmowało pacjentów z wyjściową wartością ACR, której dotyczy wnioski o rozszerzenie wskazania, tj. 30-200 mg/g. W analizie przedstawiono ekstrapolację wyników badania DAPA-CKD na chorych z wyjściowym UACR  $< 200$  mg/g (regresja Poissona, [redacted]) oraz analizę post hoc z badania DAPA-CKD (Heerspink 2022).

Ponadto pozostałe wyniki dotyczące subpopulacji z ACR 30-200 mg/g przedstawione w analizie wnioskodawcy pochodzą z badania DECLARE-TIMI 58, w którym przewlekła choroba nerek nie stanowiła kryterium włączenia do badania oraz z badania efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022), którego wyniki są dostępne jedynie w postaci plakatu konferencyjnego.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była: ocena efektywności kosztowej stosowania dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę efektywności kosztów (CEA).

##### Porównywane interwencje

Analizowaną interwencją, tj. dapagliflozynę (produkt leczniczy Forxiga) w skojarzeniu z terapią standardową (czyli stosowaniem głównie leków ACEI/ARB i statyn zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) porównano z placebo, rozumianym jako kontynuacja terapii standardowej.

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (maksymalnie 50 lat, wszyscy pacjenci umierają po osiągnięciu wieku 101 lat).

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W analizie kosztów-użyteczności wnioskodawca wykorzystał podejście analityczne identyczne, jak w analizie ekonomicznej z 2021 r. dla dapagliflozyny we wskazaniu zbliżonym do obecnie ocenianego, tj. w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (AWA Forxiga 2022, nr OT.4230.22.2021). W obecnej analizie populacja docelowa została rozszerzona o pacjentów ze wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) w zakresie 30-199 mg/g.

W analizie wykorzystano model centralny wykonany przez [redacted], który zaadaptowano do warunków polskich uwzględniając polskie dane dotyczące:

- kosztów poszczególnych terapii,
- kosztów poszczególnych stanów zdrowia,
- kosztów zdarzeń (hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ostre uszkodzenie nerek),
- kosztów leczenia działań niepożądanych.
- tablic trwania życia.
- wartości użyteczności uzyskane w badaniu DAPA-CKD przeliczono z użyciem polskiego zestawu wartości użyteczności wg publikacji Golicki 2019.

W analizie wnioskodawcy efekty zdrowotne rozpatrywane są oddzielnie dla pacjentów z podwyższonym ACR ( $\geq 200$  mg/g) i z niskim ACR (30-199 mg/g), natomiast wyniki połączono w celu oszacowania wyników dla szerokiej populacji z PChN. Ze względu na brak dokładnych danych klinicznych dla subpopulacji pacjentów

z niskim ACR konieczne było przyjęcie założenia o możliwości połączenia wyników populacji o podwyższonym ACR z wynikami z populacji o niskim ACR (czyli połączenia wyników z badań DAPA-CKD i DECLARE-TIMI 58).

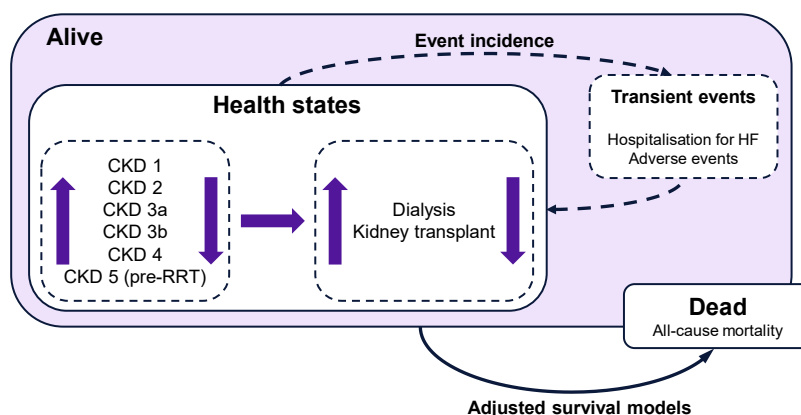
Model ekonomiczny wnioskodawcy uwzględnia stany:

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

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

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

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



**Rysunek 1. Struktura modelu ekonomicznego (źródło: AE wnioskodawcy)**

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

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu CUA zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 8 analizy ekonomicznej wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

#### Charakterystyka populacji

W modelu uwzględniono charakterystykę początkową pacjentów z subpopulacji z badania DAPA-CKD, obejmującej chorych z eGFR  $\geq 25$  i  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (dane nieopublikowane, dostarczone przez wnioskodawcę). Uwzględniono dane obejmujące m.in. wiek początkowy, rasa, BMI i udział kobiet w populacji chorych. Model uwzględnia również charakterystykę kliniczną oraz historię medyczną pacjentów.

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

**Tabela 24 Charakterystyka wyjściowa pacjentów w modelu na podstawie badania DAPA-CKD**

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 <sup>2</sup> )		
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		
ACR: 30-300 mg/g		
ACR: ≥300 mg/g		
Cukrzyca typu 2		
Kłębuszkowe zapalenie nerek		
ACEI		
ARB		
MRA		
Leki moczopędne		
Potas		
Skurczowe ciśnienie krwi		
Hemoglobina		
Historia choroby – średnia (SE)		
Wcześniejsza HF		
Wcześniejsze MI		
Wcześniejszy udar		

Skróty: ACR - wskaźnik albumina/kreatynina, ACEI –leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, ARB –leki z grupy antagonistów receptora angiotensynowego, BMI – wskaźnik masy ciała (ang. body mass index), CKD - przewlekła choroba nerek, HF - niewydolność serca, MI - zawał mięśnia sercowego, MRA – leki z grupy antagonistów receptora mineralokortykoidowego, RRT – terapia nerkozastępcza (ang. renal replacement therapy), SE – błąd standardowy,

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność terapii dapagliflozyną we wnioskowanej populacji wnioskodawca oparł na danych:

- Dla pacjentów z ACR ≥200 mg/g z randomizowanego (vs PLC) badania DAPA-CKD (Heerspink 2020), które obejmowało pacjentów z oraz bez cukrzycy typu 2, w wyższych kategoriach przewlekłej choroby nerek (niższe poziomy eGFR). Dane te są analogiczne do przyjętych w AWA Forxiga 2022.
- Dla pacjentów z ACR 30-199 mg/g: przeprowadzono ekstrapolację wyników z badania DAPA-CKD na tę populację chorych, a brakujące dane uzupełniono z randomizowanego (vs PLC) badania DECLARE TIMI

58 (Wiviott 2019), które obejmowało pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz wyższym poziomem eGFR. Ponieważ kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu DECLARE-TIMI 58 nie obejmowały diagnozy PChN, populację tego badania ograniczono do pacjentów, u których postawiono by rozpoznanie tej choroby zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi KDIGO (pacjenci z niskim ryzykiem wg KDIGO zostali wykluczeni, a pozostała podgrupa została zdefiniowana jako populacja DECLARE-CKD i włączona do analizy). Dane dla tej populacji zostały dodane do niniejszego modelu (w porównaniu do AWA Forxiga 2022).

Natomiast w analizie ekonomicznej wnioskodawca zastosował skorygowane podejście połączenia danych z obydwu badań w jeden ujednoczony zestaw ze względu na niespójności obserwowane podczas opracowywania danych DAPA-CKD i DECLARE-CKD osobno.

Do określenia częstości zdarzeń wśród pacjentów z niskim ACR oraz bez współwystępującej cukrzycy wnioskodawca wykorzystał dane z badania DECLARE-CKD skorygowane współczynnikami różnic w odsetkach zdarzeń dla pacjentów bez cukrzycy vs z cukrzycą wyliczonymi wg wyników badania DAPA-CKD.

### **Śmiertelność**

Częstość występowania zgonów w analizie podstawowej oparto na podstawie parametrycznych funkcji przeżycia dopasowanych (wykorzystano rozkład Weibulla) do indywidualnych danych chorych z badania DAPA-CKD (takich jak: wiek, płeć, rasa, status cukrzycowy, eGFR, ACR, skurczowe ciśnienie krwi, historia niewydolności serca (HF), historia zawału mięśnia sercowego (MI), historia udaru mózgu, palenie tytoniu, BMI, hemoglobina, potas w surowicy, etiologia CKD i położenie geograficzne). W modelu uwzględniono poprawę przeżycia przy stosowaniu dapagliflozyny na podstawie raportowanych danych z badań klinicznych.

Ryzyko śmiertelności w modelu zmodyfikowano dostosowując je do śmiertelności skorygowanej wiekiem i płcią populacji ogólnej Polski (uwzględniono polskie tablice trwania życia za 2021 rok na podstawie danych GUS).

Szczegółowe parametry dot. śmiertelności przedstawione zostały w rozdz. 8.7.1 AE wnioskodawcy.

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

Do predykcji częstości hospitalizacji z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek wykorzystano ogólne skorygowane równania estymujące, pozwalające na uchwycenie zdarzeń pierwszorazowych i powtarzających się. Zastosowano model z użyciem ujednoczonych danych (połączone dane z badania DAPA-CKD i DECLARE-CKD). Parametry korygujące zaprezentowano w tabeli 14, na str. 62 AE wnioskodawcy.

Zwiększona szansa wystąpienia epizodu hospitalizacji z powodu niewydolności serca 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 w wywiadzie.

### **Przejścia między stadiami w przewlekłej chorobie nerek**

Macierze prawdopodobieństw przejść między stanami PChN dla ramienia DAPA oraz leczenia standardowego określono na podstawie danych z badań klinicznych, zgodnie z uwzględnionymi populacjami (niski lub podwyższony ACR, odpowiednio z badania DECLARE-CKD i DAPA-CKD).

Na podstawie opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez wnioskodawcę, dane z badania DECLARE-CKD wykorzystano do kształtowania progresji choroby kolejno aż do stadium 3b (eGFR > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), a następnie wykorzystano prawdopodobieństwa przejść z badania DAPA-CKD.

Przy wyliczaniu prawdopodobieństw przejść między stanami przyjęto metodę przeniesienia ostatniej obserwacji, czyli założono, że pacjenci pozostają w danej kategorii PChN do czasu, gdy zostanie potwierdzone, że przeszli do innej kategorii. Przedstawiono oddzielne macierze w miesiącach od zera do czwartego i po czwartym miesiącu, aby możliwe było zaobserwowanie zmiany w średnim eGFR analogicznie z tym obserwowanym w badaniu DAPA-CKD, w którym wykazano, że dapagliflozyna początkowo wywołuje spadek eGFR, po którym następuje jego wzrost w ciągu pierwszych czterech miesięcy badania. Po tym czasie oba ramiona leczenia są przybliżone linią prostą (ulegają przecięciu w okolicach 12 miesiąca) i wskazują długofalowy trend.

Szczegółowe macierze przejść w modelu zaprezentowano w rozdz. 8.7.3 AE wnioskodawcy.

### **Przerwanie leczenia**

Dane dotyczące przerwania leczenia oparto o dane z badania klinicznego DAPA-CKD. Wnioskodawca założył, iż w każdym cyklu modelu stały odsetek chorych przerwie leczenie dapagliflozyną. Roczne prawdopodobieństwo

przerwania leczenia wnioskodawca oszacował na 0,0617 (0,0102). Pacjenci przerywający leczenie przejmują te same ryzyka, koszty i zmniejszenie użyteczności jak osoby w grupie placebo.

### Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

Analizę bezpieczeństwa w modelu ekonomicznym wnioskodawcy oparto o wyniki badania DAPA-CKD. Na jego podstawie, biorąc pod uwagę liczbę zaobserwowanych zdarzeń oraz czas narażenia na zdarzenie, wnioskodawca przedstawił roczne prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych w grupie dapagliflozyny i placebo. Za istotne zdarzenia niepożądane przyjęto: nadmierną utratę płynów (w tym odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie), ciężką hipoglikemię, złamania, kwasicę ketonową i amputację.

Wyniki odnoszące się do istotnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25 Roczne prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych na podstawie badania DAPA-CKD**

Istotne zdarzenia niepożądane przyjęte w modelu	DAPA + terapia standardowa (SE)	Placebo + terapia standardowa (SE)
Nadmierna utrata płynów		
Epizody ciężkiej hipoglikemii		
Złamania		
Kwasica ketonowa		
Amputacja		

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

W poniższej tabeli przedstawiono podstawowe parametry kliniczne przyjęte w modelu CUA wnioskodawcy.

**Tabela 26. Zestawienie parametrów i założeń klinicznych w modelu AE dla scenariusza podstawowego**

Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie wnioskodawcy
Populacja	Subpopulacja z badania DAPA-CKD (eGFR $\geq 25$ i $< 60$ ) Subpopulacja z badania DECLARE (DECLARE-CKD)	Zgodna z populacją wnioskowaną, dane nieopublikowane
Model przeżycia	Rozkład Weibulla	Najbardziej wiarygodne szacunki przeżycia długoterminowego
Roczne prawdopodobieństwo przerwania leczenia		Badanie kliniczne DAPA-CKD, przyjęte w analizie ekonomicznej dla wcześniej analizowanego wskazania nefrologicznego dla DAPA
Stopy dyskontowe	3,5% efekty, 5% koszty	Wytyczne AOTMiT

### Uwzględnione koszty

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

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

### Koszt wnioskowanej technologii

W analizie założono, że produkt leczniczy Forxiga (10 mg, 30 tabl. powł., 30 DDD w opakowaniu) będzie refundowany

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują również włączenie kolejnej prezentacji dapagliflozyny (10 mg, 28 tabl. powł.) do istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny. Jak uzasadnił wnioskodawca: „

**Tabela 27. Koszty produktu leczniczego Forxiga (wg złożonego wniosku refundacyjnego)**

Produkt	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt NFZ, [PLN]

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – wysokość limitu finansowania, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy,

**Tabela 28. Koszty 30-dniowej terapii dapagliflozyna**


**Tabela 29. Średni roczny koszt leczenia wnioskowaną terapią**


#### Koszt leczenia standardowego

W analizie ekonomicznej uwzględniono leczenie standardowe obejmujące preparaty jednoskładnikowe zawierające 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%.

W analizie podstawowej uwzględniono koszty oraz udziały w rynku oszacowane na podstawie wartości refundacji opublikowanej w komunikacie DGL za okres styczeń-październik 2022. Koszty te uwzględniają dodatkowe wydatki NFZ związane z refundacją opakowań wydawanych bezpłatnie seniorom. W ramach analizy wrażliwości testowano koszty oszacowane na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 21 grudnia 2022 r.

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

Przyjęte w modelu koszty leczenia standardowego przedstawiono w tabeli poniżej.



**Tabela 30. Koszty rocznego leczenia standardowego**

Parametr	Koszt NFZ-DGL, PLN/rok	Koszt NFZ + pacjent, PLN/rok	Koszt NFZ-Obw. MZ, 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	-

**Koszty stanów zdrowia związanych z przewlekłą chorobą nerek**

Na podstawie opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez wnioskodawcę, w rocznym koszcie leczenia PChN w zależności od stadium nie uwzględniono leków (ze względu na brak szczegółowych danych odnośnie do rodzaju farmakoterapii, dawkowania i odsetka pacjentów stosujących poszczególne leki), natomiast uwzględniono hospitalizacje i wizyty specjalistyczne.

**Tabela 31. Roczne koszty stanów zdrowia związanych z PChN**

Zdarzenie	Liczba wizyt / hospitalizacji rocznie	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, 143/2022/DSOZ), Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022, Statystyki NFZ, AE Levemir 2014 oraz dane literaturowe (Gellert 2019, badanie Poltransplant 2022)
PChN 2				
PChN 3a				
PChN 3b				
PChN 4				
PChN 5 – przed RRT				
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)	

Skróty: PChN – przewlekła choroba nerek, RRT - terapia nerkozastępcza, SE – błąd standardowy

**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.

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

**Tabela 32. Zestawienie kosztów zdarzeń niepożądanych (analiza podstawowa)**

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ + chory	
Nadmierna utrata płynów	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: Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022, badanie DCCT

Zdarzenie	Koszt zdarzenia (SE), PLN		Źródło danych
	NFZ	NFZ + chory	
Złamania	5 270,48 (527,05)		Średnia ważona liczbą wystąpień kosztów grup JGP H62E, H62F, H63, H64 i H67, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Kwasica ketonowa	2 819,46 (281,95)		JGP K37, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ
Amputacja	12 375,56 (1 237,56)		JGP H72, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ, protezowanie: Obwieszczenie MZ z dnia 21 grudnia 2022, pow kłania: AE Levemir 2014 po uwzględnieniu inflacji, rehabilitacja: Zarządzenie Nr 7/2022/DSOZ
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	4821,84 (482,18)		Średnia ważona liczbą wystąpień* kosztów grup JGP E31, E33, E34, E47, E50 i E53G, Zarządzenie Nr 127/2022/DSOZ

\* z uwzględnieniem hospitalizacji planowych i nieplanowych

### Użyteczności stanów zdrowia

Ze względu na brak danych w zakresie wyników EQ-5D w badaniu DECLARE w analizie podstawowej modelowanym stanom zdrowia przypisano wartości użyteczności oparte o dane pojedynczych pacjentów z badania klinicznego DAPA-CKD.

Na podstawie wyników kwestionariuszy EQ-5D-5L dopasowano mieszany model regresji liniowej, w którym uwzględniono powtarzające się pomiary, korelacje między pacjentami, korektę względem stopnia PChN, hospitalizacje z powodu niewydolności serca i ostrego uszkodzenia nerek i zdarzenia niepożądane. Następnie w celu uzyskania wartości użyteczności stanów zdrowia wyniki uzyskane w skali EQ-5D przekształcono z użyciem polskiego zestawu użyteczności (Golicki 2019).

Zestawienie użyteczności uwzględnionych w analizie przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33 Użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej

Stan zdrowia	DAPA-CKD/Golicki 2019	Dane literaturowe	
	Średnia (SE)	Średnia (SE)	Źródło
<b>Stan zdrowia</b>			
PChN 1		0,85 (0,09 <sup>^</sup> )	Jesky 2016
PChN 2		0,85 (0,09 <sup>^</sup> )	
PChN 3a		0,80 (0,08 <sup>^</sup> )	
PChN 3b		0,80 (0,08 <sup>^</sup> )	
PChN 4		0,74 (0,07 <sup>^</sup> )	
PChN 5		0,73 (0,07 <sup>^</sup> )	
Dializoterapia		0,47 (0,05 <sup>^</sup> )	Lee 2005, NHS*
Przeszczep nerki		0,71 (0,07 <sup>^</sup> )	Lee 2005
<b>Zdarzenia (zmniejszenie wartości użyteczności)</b>			
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca		0,09 (0,01 <sup>^</sup> )	Briggs 2016 <sup>^^</sup>

Stan zdrowia	DAPA-CKD/Golicki 2019	Dane literaturowe	
	Średnia (SE)	Średnia (SE)	Źródło
<b>Zdarzenia niepożądane (zmniejszenie wartości użyteczności)</b>			
Nadmierna utrata płynów			DAPA-HF
Epizod ciężkiej hipoglikemii	0,01 (0,001)**	0,014 (0,001 <sup>^</sup> )	Beaudet 2014, Currie 2016
Złamanie			DAPA-HF
Kwasica ketonowa	0,01 (0,010)**	0,01 (0,010)	Peasgood 2016
Amputacja		0,28 (0,05)	Beaudet 2014, UKPDS 62

\* średnia ważona hemodializą i dializą otrzewnową;

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

<sup>^</sup> SE założono jako 10% wartości średniej;

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

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 34. Wyniki analizy podstawowej (CUA)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	Forxiga	Placebo	Forxiga	Placebo
Koszt leków [zł]				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]				

Skróty: ICUR – współczynnik użyteczności kosztów, QALY – lata życia skorygowane o jakość

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowane przez wnioskodawcę progowe ceny zbytu netto wnioskowanych prezentacji leku Forxiga dla analizy CUA (porównanie z placebo), przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>22</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

<sup>22</sup> 175 926 zł/QALY

Tabela 35. Oszacowane przez wnioskodawcę ceny progowe produktów Forxiga

Produkt	Cena progowa [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Forxiga (10 mg, 30 tabl. powł.)	[redacted]	[redacted]
Forxiga (10 mg, 28 tabl. powł.)	[redacted]	[redacted]

W związku z brakiem refundowanego komparatora (Forxiga stanowi terapię dodaną do standardowego leczenia PChN) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną.

W analizie jednokierunkowej przetestowano 7 scenariuszy, obejmujących łącznie 9 wariantów analizy (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 13 oraz aneks do analiz). W poniższej tabeli przedstawiono jakie parametry testowano:

Tabela 36. Scenariusze analizy wrażliwości rozpatrywane przez wnioskodawcę

Wariant	Parametr	Analiza podstawowa	Uzasadnienie/źródło danych	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie/źródło danych
1A	Odsetek pacjentów z niskim i podwyższonym UACR	[redacted]	Stengel 2019	[redacted]	[redacted]
1B				[redacted]	[redacted]
2	Rozkład śmiertelności, funkcja przeżycia	Weibulla	Najlepsze dopasowanie zgodnie z opinią ekspertów	Gamma	Alternatywne dopasowanie
3A	Koszt stanów zdrowia, zdarzeń i zdarzeń niepożądanych, koszt leczenia standardowego	Wyniki badania ankietowego, Zarządzenia Prezesa NFZ, Obwieszczenia MZ		Minimalne koszty zdarzeń (-10% leczenie standardowe wg obwieszczenia MZ	Założenie arbitralne
3B				Maksymalne koszty zdarzeń (+10%)	Założenie arbitralne
4	Użyteczności stanów zdrowia	DAPA-CKD/Golicki 2019		Dane literaturowe	
5	Horyzont czasowy	Dożywotni	Wytyczne AOTMiT	10 lat	Alternatywny horyzont czasowy
6	Stopy dyskontowe	5% koszty i 3,5% efekty	Wytyczne AOTMiT	0% koszty i efekty	Wytyczne AOTMiT
7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W poniższym rozdziale przedstawiono jedynie wybrane wyniki analizy wrażliwości (pełne wyniki znajdują się w rozdz. 14 AE wnioskodawcy oraz w aneksie do analiz).

#### Analiza jednokierunkowa

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie [redacted]

Spośród testowanych parametrów największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie

### **Probabilistyczna analiza wrażliwości**

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną (500 symulacji). Zgodnie z jej wynikami dla progu opłacalności 175 926 PLN prawdopodobieństwo efektywności kosztowej produktu leczniczego Forxiga względem standardowej terapii/placebo wyniosło

**Rysunek 2. Wyniki PSA: scenariusz z perspektywy NFZ**



Rysunek 3. Wyniki PSA: scenariusz z perspektywy wspólnej

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	<p>W ramach APD wnioskodawca wskazał, iż aktualne wskazanie refundacyjne leku Forxiga obejmuje chorych z m.in. ACR <math>\geq 200</math> mg/g, natomiast wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g. Należy zwrócić uwagę, że w AE wnioskodawcy modelowaną populacją są pacjenci zarówno z podwyższonym wskaźnikiem ACR (<math>\geq 200</math> mg/g), jak i z niskim ACR (30-199 mg/g), ponieważ włączenie do refundacji kolejnej prezentacji leku Forxiga (10 mg, 28 tabl. [redacted]) powoduje zmianę średniej ceny tego leku w całym zakresie wskazania, tj. również u pacjentów z ACR <math>\geq 200</math> mg/g.</p> <p>Jednakże trzeba mieć na uwadze iż dodanie kolejnej prezentacji leku Forxiga do już refundowanego wskazania nie powinno być rozpatrywane na łamach niniejszej AWA, zatem uwzględnianie wyników uzyskanych w populacji nie objętej analizowanym wskazaniem wydaje się nie być zasadne. Natomiast w analizie wrażliwości przedstawionej przez wnioskodawcę nie testowano wariantu, w którym uwzględniono by jedynie pacjentów z niskim wskaźnikiem ACR.</p>
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskodawca dokonał porównania wnioskowanej technologii w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo dodawanym do leczenia standardowego (aktualną praktyką kliniczną).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy efektywności kosztów.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej zidentyfikował badania DAPA-CKD oraz DECLARE-TIMI 58, w ramach których porównano dapagliflozynę stosowaną w skojarzeniu z leczeniem standardowym z placebo stosowanym w skojarzeniu z leczeniem standardowym. Większość parametrów modelu ekonomicznego została oparta na wynkach powyższych badań.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywotni (maks. 50-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz zakładający przyjęcie 10-letniego horyzontu czasowego analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 15)

1. W modelu ekonomicznym wykorzystano wyniki badania klinicznego DAPA-CKD i DECLARE-TIMI 58. Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR 200-5000 mg/g, natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR 25-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 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 pozwoliły na opracowanie modelu, który dobrze odzwierciedla skuteczność dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych.

#### Komentarz analityka Agencji:

Ze względu na brak dokładnych danych klinicznych dla subpopulacji pacjentów z niskim ACR (30-200 mg/g) wnioskodawca przyjął założenia o połączeniu danych dla subpopulacji o podwyższonym ACR z danymi dla subpopulacji o niskim ACR (czyli połączenia wyników z badań DAPA-CKD i DECLARE-TIMI 58). Częstość zdarzeń wśród pacjentów z niskim ACR oraz bez współwystępującej cukrzycy określono na podstawie danych z badania DECLARE-CKD skorygowanych współczynnikami wyliczonymi wg wyników badania DAPA-CKD dla pacjentów z i bez cukrzycy. Skutkuje to dużą niepewnością i ograniczeniami tych wyników wynikającymi z rozbieżności w obu badaniach m. in. w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia czy 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). Uwzględnienie w modelu ekonomicznym alternatywnych danych może wpływać na rozbieżności w wynikach analizy (np. przyjęcie śmiertelności modelowanej populacji wg badania DECLARE, a nie wg DAPA-CKD, [redacted]). Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskowanie z analizy pozostaje takie same, tj. dodanie dapagliflozyny do standardowego leczenia jest [redacted].

2. 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.
3. 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-CKD i DECLARE-TIMI 58. W analizie niezbędne było wykorzystanie modelu pozwalającego na ocenę efektów stosowania terapii w okresie długofalowym.

#### Dodatkowe zidentyfikowane ograniczenia

1. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniu DECLARE-TIMI 58 nie obejmowały diagnozy PChN, zatem wykorzystaną w analizie ekonomicznej populację tego badania wnioskodawca ograniczył do pacjentów, u których postawiono by rozpoznanie tej choroby zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi KDIGO (pacjenci z niskim ryzykiem wg KDIGO zostali wykluczeni, a pozostała podgrupa została zdefiniowana jako populacja DECLARE-CKD i włączona do analizy).
2. Wnioskowane wskazanie wprowadza możliwość pomiaru jakościowego albuminurii lub białkomoczu za pomocą testu paskowego. Zużycie oraz dostępność tego typu testów zostało pominięte w analizie wnioskodawcy couzasadniono niskim kosztem i powszechną dostępnością: „Testy paskowe typu dipstick są powszechnie dostępne i stosunkowo tanie, średni koszt wynosi 1 PLN na 1 pacjenta, dlatego zostały pominięte w analizie kosztowej”.
3. [REDACTED]
4. W analizie podstawowej dla prognozy przeżycia wybrano rozkład Weibulla pomimo, iż ocena wyników dla skorygowanego modelu wykazała, że wg kryterium AIC najlepszym numerycznym dopasowaniem charakteryzował się rozkład Gompertza. Jednak zdaniem wnioskodawcy „rozkład Gompertza w tym zestawie danych nie daje wyników zgodnych z oczekiwaniami klinicznymi, ponieważ są one znacznie poniżej wyników eksperckich”. Warto zauważyć, że uwzględnienie [REDACTED]
5. Roczne koszty stanów zdrowia wnioskodawca oszacował na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego, co może wpływać na niepewność przyjętych założeń.
6. W ramach analizy [REDACTED]
7. Ograniczenia wskazane w analizie klinicznej mają również zastosowanie w niniejszej analizie, gdyż w dużej mierze została ona oparta na jej wynikach.

#### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

##### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE wnioskodawcy, rozdz. 15)

1. [REDACTED] W analizie wrażliwości przyjęto wartości przede wszystkim z badania Jesky 2016, zidentyfikowanego w dwóch najnowszych przeglądach systematycznych użyteczności (Cooper 2020 i Elshahat 2020). Jest to badanie szacujące wartości stanów zdrowia kompleksowo dla wszystkich analizowanych w modelu stadiów przewlekłej choroby nerek, co pozwala na zastosowanie jednego zestawu użyteczności dla głównych stanów zdrowia.



2. *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.*
3. *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. 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.*

#### Komentarz analityka Agencji:

Przeprowadzona przez analityków Agencji aktualizacja danych modelu ekonomicznego względem nowego Obwieszczenia MZ (z dnia 20.04.2023 r.) oraz aktualnego komunikatu DGL nie spowodowała znaczących różnic w wynikach analizy, a wnioski z nich płynące były analogiczne do przedstawionych w analizie wnioskodawcy.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 12 AE wnioskodawcy.

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie wyników dla ekstremalnych (w tym zerowych) wartości parametrów wejściowych. Natomiast 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.

#### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził również ocenę zgodności sposobu modelowania z danymi z ujednoczonego zestawu danych (DAPA-CKD i DECLARE-CKD).

#### Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca nie odnalazł analiz ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności stosowania dapagliflozyny we wnioskowanej populacji. Zidentyfikował natomiast 4 pełnotekstowe analizy ekonomiczne dla dapagliflozyny w populacjach zbliżonych do wnioskowanej. Zestawienie wniosków z tych analiz przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Analizy ekonomiczne dotyczące stosowania DAPA zidentyfikowane przez wnioskodawcę

Autor	Populacja	Źródło danych (badanie)	Typa analizy	Różnica QALY	Wyniki ICUR	Wnioski
Tisdale 2022 (USA)	eGFR 25-75 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> , ACR 200-5000 mg/g (bez cukrzycy)	DAPA-CKD (subpopulacja)	CUA (vs leczenie standardowe)	1,31	60 297 USD/QALY	Stosowanie dapagliflozyny spełnia standardowe kryteria opłacalności przy progu 100 tys. USD

Autor	Populacja	Źródło danych (badanie)	Typa analizy	Różnica QALY	Wyniki ICUR	Wnioski
Vareesangthip 2022 (Tajlandia)	eGFR 25-75 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> , ACR 200-5000 mg/g	DAPA-CKD	CUA (vs leczenie standardowe)	0,30	Terapia dominująca	Na podstawie DAPA-CKD stosowanie dapagliflozyny wiąże się z oszczędnościami w porównaniu z leczeniem standardowym.
McEwan 2022 (Wlk. Brytania, Niemcy, Hiszpania)	eGFR 25-75 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> , ACR 200-5000 mg/g	DAPA-CKD	CUA (vs leczenie standardowe)	0,82	8 280 USD/QALY	U pacjentów spełniających kryteria kwalifikacyjne do badania DAPA-CKD dapagliflozyna jest kosztowo-efektywna.
				1,00	17 623 USD/QALY	
				0,96	11 687 USD/QALY	
Kodera 2022 (Japonia)	eGFR 45-60 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup> eGFR 30-44 ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	CKD-JAC (Limuro 2019)	CUA (vs leczenie standardowe)	0,3	4,03 mln JPY (29 282 USD/QALY)	Próg akceptowalności: 5 mln JPY. Akceptowalna opłacalność stosowania dapagliflozyny w stadium 3b PChN. Opłacalność dapagliflozyny w PChN w stadium 3a była niejednoznaczna.
				0,6	0,12 mln JPY (871 USD/QALY)	

### Komentarz Agencji

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający, nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu. Natomiast w ramach AKL wnioskodawca opisał badanie efektywności praktycznej OPTIMISE-CKD (Tangri 2022), którego wyniki nie zostały porównane z modelowanymi danymi (wnioskodawca wskazał, że nie odnalazł żadnych badań efektywności praktycznej oraz innych doniesień umożliwiających porównanie z wynikami modelu).

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji



Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Obliczenia własne AOTMiT - roczne koszty stosowania wnioskowanej technologii

Forxiga 10 mg	CZN [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	WDŚ [PLN]	Roczny koszt NFZ [PLN]	Roczny koszt NFZ i pacjenta [PLN]

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

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów oraz analizę efektywności kosztów dla porównania wnioskowanej technologii stosowanej w skojarzeniu z terapią standardową z placebo rozumianym jako standardowa terapia, u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała zmienność oszacowanego współczynnika kosztów-użyteczności w zakresie

W opinii Agencji oceniana analiza charakteryzuje się pewnymi ograniczeniami. Należy do nich m.in. brak dokładnych danych klinicznych dla subpopulacji pacjentów z niskim ACR (30-200 mg/g), w związku z czym wnioskodawca przyjął założenia o połączeniu danych dla subpopulacji o podwyższonym ACR z danymi dla subpopulacji o niskim ACR (czyli połączenia wyników z badań DAPA-CKD i DECLARE-TIMI 58). Powoduje to szereg ograniczeń wynikających z rozbieżności obu badań m.in. w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia czy punktów końcowych (szerzej opisano je w rozdz. 5.3.1 niniejszej AWA).

Ograniczeniem analizy jest również brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych, oszacowanie kosztów stanów zdrowia na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego czy brak uwzględnienia w analizie kosztów testów paskowych.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga) leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym (2023-2026 rok).

##### Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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.<sup>23</sup>

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania dapagliflozyny (Forxiga) w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z albuminurią lub białkomoczem (ACR 30-199 mg/g)<sup>24</sup> ze środków publicznych, tj.: kontynuacja dotychczasowego leczenia (stosowanie leków z grupy ACEI lub ARB i statyn),

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym założono finansowanie dapagliflozyny (Forxiga) w docelowej populacji chorych ze środków publicznych, tj.: leczenie dapagliflozyną dodawaną do dotychczasowego leczenia (stosowanie leków z grupy ACEI lub ARB i statyn).

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią

<sup>23</sup> Populacja uwzględniona w analizie odpowiada rozszerzeniu populacji docelowej względem już refundowanego wskazania o populację dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR)  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) 30-200 mg/g (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.

<sup>24</sup> Wnioskowana technologia jest już obecnie refundowana w pozostałej populacji tj. u pacjentów dorosłych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią  $\geq 200$  mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

(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.

#### Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

Liczbę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek wnioskodawca w niniejszej analizie oszacował na podstawie ekstrapolacji danych NFZ za lata 2015-2019. Wnioskodawca w obliczeniach przyjął liniowy trend wzrostowy liczby pacjentów w kolejnych latach analizy analogicznie do raportu w pierwszym wskazaniu nefrologicznym dla dapagliflozyny<sup>25</sup>.

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL leku Forxiga, ze względu na ograniczone doświadczenie, nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min. W związku z tym, w oszacowaniach wnioskodawcy pominięto chorych z rozpoznaniem N18.0 – schyłkowa niewydolność nerek<sup>26</sup>.

Po ekstrapolacji danych z przyjęciem liniowego trendu wzrostowego wnioskodawca oszacował, że liczba chorych z PChN, u których dapagliflozyna będzie mogła być zastosowana wyniesie 247 686, 256 953, 266 220 i 275 487 pacjentów kolejno w I, II, III i IV roku analizy.

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

Do oszacowania populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane uzyskane od ekspertów klinicznych oraz dane literaturowe przyjęte w pierwszym wskazaniu nefrologicznym dla dapagliflozyny. [redacted]

#### Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek aktualnie nie objęci refundacją

Populację docelową oszacowano zgodnie z koncepcją oceny finansowania dapagliflozyny w subpopulacji, która aktualnie nie jest objęta refundacją. [redacted]

#### Pacjenci leczeni ACE-i/ARB lub z p/wskazaniami do tych terapii

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku**

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych z PChN G3-G4	[redacted]			
Liczba pacjentów z PChN G3-G4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych z PChN z GFR 25-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> i ALB 30-199 mg/g	[redacted]			
Liczba chorych z PChN z GFR 25-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> i ALB 30-199 mg/g	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek chorych leczonych ACE-i/ARB lub z p/wskazaniami do tych terapii	[redacted]			
<b>Liczba chorych leczonych ACE-i/ARB lub z p/wskazaniami do tych terapii</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\*na podstawie wyników badania ankietowego dla chorych z rozpoznaniem N18, N18.8, N18.9 (bez N18.0)

\*\*\*na podstawie analizy weryfikacyjnej dla [redacted]

<sup>25</sup> OT.4230.22.2021 <https://bjpold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc>

<sup>26</sup> GFR u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wynosi <15 ml/min

Skłonność do współpłacenia

[REDACTED]

[REDACTED]

**Udziały w rynku**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Tabela 41 Odsetki chorych rozpoczynających leczenie w kolejnych miesiącach**

Miesiąc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Odsetek	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują dwie prezentacje dapagliflozyny. [REDACTED]

**Compliance**

[REDACTED]

**Koszty**

W analizie kosztów uwzględniono następujące kategorie kosztów<sup>30</sup>:

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

<sup>28</sup> [REDACTED]

<sup>29</sup> [REDACTED]

<sup>30</sup> W analizie z uwagi na brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych, a także średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-CKD (ok. 62 lata) nie przedstawiono kosztów pośrednich, w związku z czym wnioskodawca zaznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek mogą być niedoszacowane.

Dapagliflozyna jest lekiem dodawanym do leczenia standardowego (terapia add-on). W analizie założono, że koszty terapii standardowej nie różnicują analizowanych scenariuszy. W ramach kosztów leków stosowanych w przewlekłej chorobie nerek uwzględniono jedynie koszt dapagliflozyny.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdziale 5.1.2 niniejszego opracowania oraz rozdz. 9 AE wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min. – maks.)	II rok (min. – maks.)	III rok (min. – maks.)	IV rok (min. – maks.)
Pacjenci, u których analizowana technologia może być zastosowana*				
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***				

\*pacjenci, u których analizowana technologia mogłaby być zastosowana zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami w leczeniu: cukrzycy typu 2, niewydolności serca oraz przewlekłej choroby nerek

\*\*wg informacji na podstawie komunikatu DGL od stycznia do października 2022 r. zrefundowano 325 577 opakowań dapagliflozyny (10 mg, 30 tabl.) dla łącznie 32 129 pacjentów aktualnie stosujących lek zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym w ramach wykazu leków refundowanych, wskazanie to obejmuje nie tylko PChN, co zostało omówione w rozdziale 3.5 (Refundowane technologie medyczne) w niniejszym raporcie

\*\*\*Populacja, w której analizowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją analizowanej interwencji co odpowiada populacji dorosłych pacjentów z PChN i ACR 30-199 mg/g.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący</b>								
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]								
Koszty zdarzeń* [mln PLN]								
Koszty sumaryczne [mln PLN]								
<b>Scenariusz nowy</b>								
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]								
Koszty zdarzeń* [mln PLN]								
Koszty sumaryczne [mln PLN]								
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Koszty wnioskowanego leku [mln PLN]								
Koszty zdarzeń* [mln PLN]								

Kategoria kosztów [mln PLN]	Perspektywa NFZ				Perspektywa wspólna			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
Koszty sumaryczne [mln PLN]	■	■	■	■	■	■	■	■

\*koszty zdarzeń: przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki, hospitalizacja z powodu niewydolności serca

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, [redacted]  W AWA z 2021 r. dotyczącej produktu leczniczego Forxiga u dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii populacja docelowa została oszacowana na [redacted] Poprzedni raport nie uwzględnił grupy pacjentów, którzy są przedmiotem niniejszej analizy tj. pacjentów z ACR 30-199 mg/g. Należy zaznaczyć jednak, iż w poprzednim raporcie wskazano, iż założenia dotyczące populacji stanowią ograniczenie analizy, bowiem biorąc pod uwagę dane NFZ i oszacowania własne ekspertów liczebność populacji, a tym samym wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy. [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 4-letni horyzont czasowy, zakładając rozpoczęcie refundacji od 2023 roku. W opinii wnioskodawcy obrany horyzont czasowy będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	[redacted]

<sup>31</sup> Obecnie refundowana jest Forxiga 10 mg 30 tabl. Wnioskowane warunki refundacji obejmują jedynie rozszerzenie dotychczasowego wskazania o pacjentów z ACR 30-199 mg/g., natomiast w przypadku prezentacji Forxiga 10mg 28 tabl. wniosek dotyczy całego wskazania, bowiem do tej pory ta prezentacja leku nie podlegała refundacji.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		<p>Przeprowadzona przez analityków Agencji aktualizacja danych modelu ekonomicznego względem nowego Obwieszczenia MZ oraz aktualnego komunikatu DGL nie spowodowała znaczących różnic w wynikach analizy, a wnioski z nich płynące były analogiczne do przedstawionych w analizie wnioskodawcy (rozdział 5.3.2 AWA).</p> <p>Zdaniem analityków Agencji założenia związane z aktualnym finansowaniem wnioskowanej technologii stanowią ograniczenie niniejszej analizy co zostało omówione w rozdziale 6.3.1 AWA.</p>
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	<p>Ponadto w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 13 marca 2023 r. w sprawie wykazu produktów leczniczych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zagrożonych brakiem dostępności na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej analitycy Agencji odnaleźli informacje na temat zagrożenia brakiem dostępności produktu leczniczego Jardiance 10 mg 28 tabl., który znajduje się w tej samej grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, w której znajduje się także wnioskowana interwencja Forxiga 10 mg 30 tabl. oraz produkt leczniczy Invokana 100 mg 30 tabl. Zagrożenie brakiem dostępności produktu leczniczego Jardiance może mieć wpływ na strukturę rynku i ewentualne większe zapotrzebowanie na produkt Forxiga.</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Wnioskodawca jako technologię opcjonalną dla produktu Forxiga przyjął stosowanie dotychczasowej terapii, tj. leków z grupy ACEI/ARB i statyn. Szczegóły argumentacji wnioskodawcy oraz komentarz Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Produkt leczniczy Forxiga nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu, na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii. Agencja nie posiada obecnie danych na temat refundacji produktu leczniczego Forxiga we wskazaniu nefrologicznym, którego rozszerzenie jest wnioskowane.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowana roczna wielkość dostaw przedstawiona we wniosku refundacyjnym pokrywa prognozowane zapotrzebowanie dla wariantu podstawowego, nie pokrywa jednak zapotrzebowania dla wariantu maksymalnego.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leków do istniejących grup limitowych dla technologii wnioskowanych znajduje się w rozdziale 3.1.2.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała m.in. analizę scenariuszy skrajnych a także: alternatywne dane epidemiologiczne, alternatywne tempo wejścia pacjentów do programu (przyjęte w scenariuszach min-max), alternatywne odsetki pacjentów leczonych ACEI/ARB lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, alternatywne częstości zdarzeń, alternatywne koszty zdarzeń, alternatywny [redacted]

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA Wnioskodawcy, rozdz. 8)

- Zgodnie z wynikami Analizy klinicznej stosowanie dapagliflozyny w populacji chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> związane jest m.in. z [redacted] redukcją ryzyka przewlekłej dializoterapii, [redacted] redukcją ryzyka przeszczepu nerki i [redacted] redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca, a wyniki leczenia w populacji ACR  $\geq 200$  mg/g są zbliżone do wyników uzyskiwanych w populacji 30-200 mg/g. Z tego względu w analizie uwzględniono redukcję liczby wymienionych zdarzeń i oszacowano oszczędności związane z unikniętymi zdarzeniami. Ograniczeniem analizy jest brak specyficznych danych dotyczących analizowanej wąskiej subpopulacji chorych wynikających wprost z badania klinicznego, przy czym przeprowadzona analiza wrażliwości wskazała, że nie jest to kluczowy czynnik determinujący wynik analizy.
- W analizie nie uwzględniono kosztów niemedycznych i pośrednich ze względu na brak specyficznych danych dotyczących kosztów utraconej produktywności w analizowanej populacji chorych, a także średni wiek chorych włączonych do badania klinicznego DAPA-CKD wynoszący ok. 62 lata. Koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek przedstawione zostały zbiorczo na podstawie analizy farmakoekonomicznej Koc 2019. W analizie nie uwzględniono kosztów pośrednich, co oznacza, że całkowite koszty leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek mogą być niedoszacowane.

#### Komentarz analityków Agencji:

Powyższe ograniczenie stanowiło także ograniczenie analizy wpływu na budżet w poprzednim raporcie dotyczącym wnioskowanej technologii (OT.4230.22.2021). Analogicznie do poprzedniej analizy liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych NFZ, [redacted]. Oszacowania wnioskodawcy obejmują wiele wążeń, a proces ich przeprowadzania był złożony. Zatem prezentowane oszacowania w zakresie populacji docelowej są obarczone dużą niepewnością, [redacted]

- [redacted]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała:

- Alternatywne dane epidemiologiczne NFZ
- Alternatywne tempo wejścia pacjentów do programu (przyjęte w scenariuszach min-max);
- Alternatywne odsetki pacjentów leczonych ACEI/ARB lub z przeciwwskazaniami do tych terapii;
- Alternatywne częstości zdarzeń;
- Alternatywne koszty zdarzeń;

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

Dodatkowo w ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości, który zakłada możliwość zmiany podstawy limitu w grupie limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny.

**Tabela 45 Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej**

Kategoria kosztów [mln PLN]	Wydatki inkrementalne							
	Perspektywa NFZ [mln PLN] % zmiany				Perspektywa wspólna [mln PLN] % zmiany			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* przyjęto alternatywne dane NFZ i AWA Forxiga PChN

\*\* przyjęto na podstawie [REDACTED]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych wykazała, że w modelu nie uwzględniono populacji, w której Forxiga jest aktualnie refundowana oraz niższego kosztu Forxiga dla NZF niż wnioskowany we wniosku dotyczącym rozszerzenia wskazania. Z uwagi na ograniczenia czasowe odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 stanowi zatem rozszerzenie obecnego wskazania o grupę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g i umożliwia leczenie chorych w przypadku stwierdzonej albuminurii lub białkomoczu, przy zachowaniu pozostałych kryteriów.

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji. Brak jest danych epidemiologicznych dotyczących jedynie wnioskowanej grupy pacjentów. Biorąc pod uwagę oszacowania własne ekspertów liczebność populacji, a tym samym wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**



## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.04.2023 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Forxiga, dapagliflozin*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Forxiga we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek, ale większość rekomendacji dotyczyła chorych, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR wynosi od 25 do 75 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (czyli w przedziale innym niż oceniany w niniejszej AWA: eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 22,6 do 565 mg/mmol (200-5000 mg/g).

Jedynie w rekomendacjach niemieckiej agencji G-BA 2022 oraz holenderskiej ZIN 2022 nie ograniczono populacji względem ww. wskaźników i dotyczy ona całej populacji osób dorosłych z PChN (w przypadku G-BA 2022 bez niewydolności serca jako choroby współistniejącej). Dodatkowo zarówno brytyjska agencja NICE jak i szkocka agencja SMC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny u pacjentów ze wskaźnikiem ACR w przedziale 30 - 199 mg/g, jedynie gdy u chorych współwystępuje cukrzyca typu 2.

Spśród wszystkich odnalezionych rekomendacji 6 było pozytywnych (NICE 2022, SMC 2022, GBA/IQWIG 2022, PBAC 2022, ZIN 2022 oraz HAS 2021), a 1 negatywna (NCPE 2022). Dodatkowo w 2021 roku francuska agencja HAS wydała także negatywną rekomendację odnośnie umożliwienia wcześniejszego dostępu (Early access authorisation) do dapagliflozyny leczeniu PChN. Zwrócono wtedy uwagę na częściowo pokryte zapotrzebowanie na technologię lekową w ocenianym wskazaniu oraz możliwość odroczenia rozpoczęcia leczenia bez stwarzania zagrożenia dla zdrowia pacjentów.

W rekomendacjach podkreślano argumenty dotyczące skuteczności klinicznej i znanego profilu bezpieczeństwa, a także wskazano na dodatkową korzyść ze stosowania terapii dapagliflozyną. W uzasadnieniu rekomendacji NICE przytoczono wyniki dotyczące skuteczności i wskazano, iż dla grup, dla których dostępne są wystarczające dowody naukowe, oszacowania użyteczności kosztów znajdują się w zakresie uznanym przez NICE za akceptowalny do stosowania w ramach NHS.

Autorzy rekomendacji NICE 2022 oraz SMC 2022 wskazywali na brak wystarczających dowodów skuteczności dapagliflozyny w populacji chorych ze wskaźnikiem ACR w zakresie od 30 do 199 mg/g przy braku jednoczesnego współwystępowania cukrzycy typu 2. W takiej subpopulacji wg oszacowań SMC wskaźnik ICUR był wyższy o ok. 5,5 razy większy od analogicznego wskaźnika dla szerokiej populacji chorych  $\geq 30$  mg/g.

Na stronie kanadyjskiej organizacji CADTH 1 listopada 2021 r. opublikowano informację, że nie było możliwości wydania rekomendacji ze względu na brak złożenia wniosku przez producenta. Produkt ten nie został również oceniony przez walijski AWMSG, ponieważ lek podlega ocenie przez NICE.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 46. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Forxiga

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022 (Wielka Brytania)	Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)	<p><b>Rekomendacja pozytywna w ograniczonej populacji</b></p> <p>Dapagliflozyna jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu przewlekłej choroby nerek jedynie w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stanowi terapię dodaną do zoptymalizowanej terapii standardowej, obejmującej najwyższe tolerowane dawki ACE lub ARB, chyba że powyższe produkty są przeciwwskazane</li> <li>• jest stosowana u pacjentów z eGFR na poziomie od 25 do 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na początku leczenia, u których występuje <ul style="list-style-type: none"> <li>○ cukrzyca typu 2 lub</li> <li>○ współczynnik albuminy do kreatyniny (uACR) ≥22.6 mg/mmol.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody pochodzące z badania klinicznego sugerują, że dapagliflozyna w skojarzeniu ze standardową terapią jest bardziej skuteczna niż leczenie standardowe. Główne badanie kliniczne (DAPA-CKD) obejmowało pacjentów z eGFR na poziomie od 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i uACR od 22,6 mg/mmol do 565 mg/mmol. Dostępne są również dowody pochodzące z różnych badań klinicznych dotyczące pacjentów z PChN, cukrzycą typu 2 i uACR niższym niż 22,6 mg/mmol. Brak jest jednak dowodów naukowych dotyczących stosowania dapagliflozyny w populacji pacjentów z PChN bez cukrzycy typu 2 i uACR niższym niż 22,6 mg/mmol.</p> <p>Dla grup, dla których dostępne są wystarczające dowody naukowe, oszacowania użyteczności kosztów znajdują się w zakresie uznanym przez NICE za akceptowalny do stosowania w ramach NHS.</p>
NCPE 2022 (Irlandia)	Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Pełna ocena HTA nie jest zalecana. NCPE zaleca, aby nie rozważać refundacji dapagliflozyny w przedstawionej cenie (rekomendacja uwzględni kryteria określone w dokumencie Health Pricing and Supply of Medical Goods).</p>
SMC 2022 (Szkocja)	Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)	<p><b>Rekomendacja pozytywna w ograniczonej populacji</b></p> <p>Dapagliflozyna jest rekomendowana jako opcja terapeutyczna w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów spełniających 3 poniższe warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• otrzymujących leczenie ACE lub ARB, chyba że powyższe produkty są przeciwwskazane,</li> <li>• z eGFR na poziomie od 25 do 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na początku leczenia,</li> <li>• u których stosunek albuminy do kreatyniny w moczu wynosi co najmniej 23 mg/mmol lub u których występuje cukrzyca typu 2 lub spełnione są oba warunki równocześnie.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendację wydano na podstawie dowodów skuteczności dapagliflozyny w randomizowanym badaniu klinicznym DAPA-CKD. W badaniu tym z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczenie dapagliflozyną dodane do standardowego leczenia istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia trwałego spadku o ≥50% współczynnika przesączania kłębuszkowego, schyłkowej niewydolności nerek, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonów z powodu choroby nerek w porównaniu z samym leczeniem standardowym.</p> <p>W ramach oceny ekonomicznej głównym źródłem dowodów klinicznych był połączony zestaw danych, który zawierał dane dotyczące pacjentów z badania DAPA-CKD i badania DECLARE-TIMI. W rekomendacji zwrócono uwagę, że wynik efektywności kosztowej w subpopulacji chorych z ACR &lt;23mg/mmol bez współwystępującej cukrzycy typu 2 pozostaje najbardziej niepewny i ma najwyższy ICUR (ok. 5,5 razy większy niż w szerokiej populacji).</p>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA/IQWiG 2022 (Niemcy)	Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) bez objawowej przewlekłej niewydolności serca jako choroby współistniejącej	<p><b>Rekomendacja (G-BA) pozytywna w ograniczonej populacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bez objawowej przewlekłej niewydolności serca jako choroby współistniejącej - sugestia znacznej dodatkowej korzyści (w porównaniu ze zoptymalizowaną standardową terapią przewlekłej choroby nerek)</li> <li>• z objawową, przewlekłą niewydolnością serca jako chorobą współistniejącą - sugestia niewielkiej dodatkowej korzyści (w porównaniu ze zoptymalizowaną standardową terapią przewlekłej choroby nerek).</li> </ul> <p><u>Ocena IQWiG:</u> Wykazano, że stosowanie dapagliflozyny (bez objawowej przewlekłej niewydolności serca jako choroby współistniejącej) wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną w porównaniu ze standardową terapią. Stwierdzenie dodatkowych korzyści opiera się na wynikach badania DAPA-CKD, do którego włączono pacjentów z eGFR <math>\geq 25</math>–<math>\leq 75</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i a buminurią (ACR <math>\geq 200</math>–<math>\leq 5000</math> mg/g). Nie jest jasne czy obserwowane efekty można przenieść na innych pacjentów w populacji docelowej.</p>
PBAC 2022 (Australia)	Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)	<p><b>Rekomendacja pozytywna w ograniczonej populacji</b></p> <p>PBAC rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek u pacjentów, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>• stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g (22.6–565 mg/mmol),</li> <li>• leczonych przez co najmniej 4 tygodnie inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w maksymalnej tolerowanej dawce.</li> </ul> <p>Dodatkowo pacjenci muszą przerwać leczenie tym lekiem przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, definiowanego jako dializa lub przeszczep nerki, a także nie mogą być leczeni innymi inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2).</p>
ZIN 2022 (Holandia)	Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Forxiga ma terapeutyczną wartość dodaną dla pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w porównaniu ze standardowym leczeniem. U pacjentów zaobserwowano istotne klinicznie zmniejszenie ryzyka pogorszenia czynności nerek, niewydolności nerek lub ich trwałego uszkodzenia. Leczenie dapagliflozyną zmniejsza również ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zaostrzenia niewydolności serca.</p> <p>Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż prawdopodobieństwo, że refundacja dapagliflozyny będzie efektywna kosztowo wynosi 100% przy progu opłacalności wynoszącym 20 tys. EUR/QALY.</p>
HAS 2021 (Francja)	Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z leczeniem standardowym, u których: - GFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> i stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g, - leczonych przez co najmniej 4 tygodnie inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w maksymalnej tolerowanej dawce	<p><b>Rekomendacja pozytywna w ograniczonej populacji</b></p> <p>Komitet HAS uznaje za zasadne rozszerzenie wskazania refundacyjnego o przewlekłą chorobę nerek u dorosłych w połączeniu z terapią standardową ACEI/ARB, jeśli nie ma przeciwwskazań, z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR 200-5000 mg/g, niewystarczająco kontrolowaną pomimo maksymalnych dawek ACEI/ARB.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet HAS wziął pod uwagę następujące kwestie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wykazanie wyższości dapagliflozyny w porównaniu z placebo w skojarzeniu z inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w zakresie wystąpienia złożonego punktu końcowego obejmującego wystąpienie <math>\geq 50\%</math> zmniejszenia GFR lub osiągnięcie schyłkowej niewydolności nerek, lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub nerkowych (HR=0,61; 95% CI (0,51; 0,72), p&lt;0,0001),</li> <li>- wyższość dapagliflozyny w porównaniu z placebo pod względem 3 rankingowych punktów, drugorzędowych w tym w zakresie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>- znany profil bezpieczeństwa,</li> <li>- częściowo pokryte zapotrzebowanie na technologię lekową,</li> <li>- brak przekonujących danych dotyczących jakości życia,</li> </ul> <p>Komitet wskazał, iż lek Forxiga zapewnia umiarkowaną rzeczywistą korzyść w leczeniu dorosłych pacjentów ze wskazaniem określonym powyżej.</p> <p>Proponowany poziom refundacji 65%.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>HAS 2021a</b> (Francja)</p>	<p>Leczenie dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w połączeniu z leczeniem standardowym, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GFR wynosi od 25 do 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 200 do 5000 mg/g,</li> <li>- leczonych przez co najmniej 4 tygodnie inhibitorami ACE lub antagonistą ARB w maksymalnej tolerowanej dawce</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja negatywna odnośnie do umożliwienia wcześniejszego dostępu (Early access authorisation) do dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Komitet HAS wziął pod uwagę fakt, że przewlekła choroba nerek charakteryzuje się powolnym postępem, a działanie dapagliflozyny w badaniu DAPA-CKD w porównaniu z placebo nie było natychmiastowe, zatem wdrożenie leczenia można odroczyć bez stwarzania poważnego i natychmiastowego zagrożenia dla zdrowia pacjentów.</p>
<p><b>AWMSG 2021</b> (Walia)</p>	<p>Leczenie dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (PChN)</p>	<p>Odstąpiono od oceny ze względu na rekomendację agencji NICE (TA775).</p>







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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 17.02.2023 r., znak PLR.4500.73.2023.2.ELA oraz PLR.4500.74.2023.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 17.02.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN: 05909990975884,
- Forxiga (dapagliflozinum), tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl., kod GTIN: 05909990975860,

w kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie stanowi rozszerzenie względem aktualnego nefrologicznego wskazania refundacyjnego dla dostępnej prezentacji doustnej leku (tj. tabl. powl., 10 mg, 30 tabl.) z zachowaniem limitu finansowania, ceny i poziomu odpłatności dla pacjenta obowiązujących w ramach istniejącej grupy limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe fozyny”. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują także włączenie kolejnej prezentacji dapagliflozyny (tj. tabl. powl., 10 mg, 28 tabl.) do istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe fozyny. Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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.

Produkt leczniczy Forxiga był przedmiotem oceny Agencji w 2022 r. w ramach wniosku o objęcie refundacją we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Wydano pozytywne warunkowo stanowisko Rady Przejrzystości i pozytywną warunkowo rekomendację Prezesa Agencji.

### Problem zdrowotny

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla produktu Forxiga obrał kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (placebo). Dapagliflozyna będzie terapią dodaną do dotychczas stosowanego leczenia. Zdaniem wnioskodawcy obecnie nie jest dostępna żadna inna alternatywna technologia medyczna.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy wnioskodawcy jest: *ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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  $\geq 200$  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 albuminurii. W związku z tym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego zdefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina  $\geq 30$  mg/g, a więc równocześnie z ułatwieniem preskrypcji wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono w ramach analizy głównej jedno badanie kliniczne z zastosowaniem dapagliflozyny (DAPA): DAPA-CKD oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było do takiego leczenia przeciwwskazań. Populacja z badania DAPA-CKD obejmuje szerszą populację niż populacja wnioskowana (do badania włączano pacjentów z eGFR  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), niemniej wnioskodawca przedłożył wyniki nieopublikowanej analizy podgrupy pacjentów z eGFR  $\geq 25$  i  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

W badaniu DAPA-CKD pierwszorzędowy punktem końcowym był złożony punkt końcowy:  $\geq 50\%$  redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek (ESKD) lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. Zastosowanie dapagliflozyny (DAPA) w porównaniu z placebo w okresie obserwacji wynoszącym 2,4 roku (mediana) wiązało się z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego:

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

Ekstrapolacja efektów leczenia dapagliflozyną w porównaniu do placebo uzyskanych w badaniu DAPA-CKD wskazuje na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (trwała  $\geq 50\%$  redukcja eGFR, ESKD lub zgon z przyczyn CV lub nerkowych) oraz trwałej  $\geq 50\%$  redukcji eGFR u chorych z wyjściowym UACR  $<200$  mg/g (15 mg/g i 30 mg/g). W przypadku punktu końcowego schyłkowa niewydolność nerek (ESKD) nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej przy niższych poziomach UACR, tj. 15 mg/g i 30 mg/g.

### Analiza bezpieczeństwa

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

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

- poważnych zdarzeń niepożądanych o 19% (OR=0,81; 95% CI: 0,72; 0,93;  $p=0,02$ ),
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu o 35% (OR=0,65; 95% CI: 0,50; 0,84;  $p=0,0008$ ),
- zaburzeń metabolizmu i odżywiania o 43% (OR=0,57; 95% CI: 0,40; 0,82,  $p=0,002$ ),
- zaburzeń serca o 45% (OR=0,65 95% CI: 0,52; 0,81;  $p=0,0001$ ),
- zaburzeń żołądkowo jelitowych o 91% (OR=0,09; 95% CI: 0,04; 0,21;  $p<0,00001$ ),
- zapalenia płuc o 38% (OR=0,62, 95% CI: 0,42; 0,91,  $p=0,01$ ).

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

- zdarzeń niepożądanych mających związek z leczeniem o 1,27 razy (OR=1,27; 95%CI: 1,06; 1,54;  $p=0,01$ ),
- zmniejszoną objętością osocza o 1,44 razy (OR=1,44; 95%CI: 1,09; 1,90;  $p=0,01$ ).

Nie odnotowano IS różnic w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie produktu leczniczego Forxiga w skojarzeniu z leczeniem standardowym w miejsce samego leczenia standardowego jest

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

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dokładnych danych klinicznych dla subpopulacji pacjentów z niskim ACR (30-200 mg/g), w związku z czym wnioskodawca przyjął założenia o połączeniu danych dla subpopulacji o podwyższonym ACR z danymi dla subpopulacji o niskim ACR (czyli połączenia wyników z badań DAPA-CKD i DECLARE-TIMI 58). Powoduje to szereg ograniczeń wynikających z rozbieżności obu badań m.in. w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia czy punktów końcowych. Dodatkowymi ograniczeniami są: brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników poza horyzont czasowy badań klinicznych, oszacowanie kosztów stanów zdrowia na podstawie opinii jednego eksperta klinicznego czy brak uwzględnienia w analizie kosztów testów paskowych.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przyszłych wydatków związanych z podjęciem decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 stanowi zatem rozszerzenie obecnego wskazania o grupę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g i umożliwia leczenie chorych w przypadku stwierdzonej albuminurii lub białkomoczu, przy zachowaniu pozostałych kryteriów.

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania produktu Forxiga we wskazaniu obejmującym przewlekłą chorobę nerek, ale większość rekomendacji dotyczyła chorych, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego eGFR wynosi od 25 do 75 ml/min./1,73 m<sup>2</sup> (czyli w przedziale innym niż oceniany w niniejszej AWA: eGFR <60ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz stosunek albumina/kreatynina (ACR) mieści się w zakresie od 22,6 do 565 mg/mmol (200-5000 mg/g).

Jedynie w rekomendacjach niemieckiej agencji G-BA 2022 oraz holenderskiej ZIN 2022 nie ograniczono populacji względem ww. wskaźników i dotyczy ona całej populacji osób dorosłych z PChN (w przypadku G-BA 2022 bez niewydolności serca jako choroby współistniejącej). Dodatkowo zarówno brytyjska agencja NICE jak i szkocka agencja SMC rekomenduje stosowanie dapagliflozyny u pacjentów ze wskaźnikiem ACR w przedziale 30 - 199 mg/g, jedynie gdy u chorych współwystępuje cukrzyca typu 2. Autorzy rekomendacji NICE 2022 oraz SMC 2022 wskazywali na brak wystarczających dowodów skuteczności dapagliflozyny w populacji chorych ze wskaźnikiem ACR w zakresie od 30 do 199 mg/g przy braku jednoczesnego współwystępowania cukrzycy typu 2. W takiej subpopulacji wg oszacowań SMC wskaźnik ICUR był wyższy o ok. 5,5 razy większy od analogicznego wskaźnika dla szerokiej populacji chorych  $\geq 30$  mg/g.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Analitycy Agencji zwrócili się także z prośbą o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL. Wnioskodawca jednak odstąpił od aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ i komunikatu DGL, ponieważ koszty inkrementalne będą bardzo zbliżone do prezentowanych w pierwotnym raporcie: *W raporcie wykorzystano leki z następujących grup limitowych: 44.0 (ACEI), 45.0 (ARB), 46.0 (statyny) i 85.0 (glukagon – leczenie hipoglikemii). Podstawy limitu w grupach limitowych 45.0 i 85.0 wykorzystanych w raporcie wg Obwieszczenia MZ z 21 grudnia 2022 r. oraz najnowszego Obwieszczenia MZ z 20 lutego 2023 r. nie różnią się, natomiast w grupach 44.0 i 46.0 różnica jest minimalna (odpowiednio +0,01 PLN/DDD i -0,02 PLN/DDD). Nie zidentyfikowano istotnych zmian w udziałach poszczególnych leków na podstawie najnowszego komunikatu DGL za styczeń 2023 w porównaniu do wykorzystanego w analizie komunikatu za okres styczeń-październik 2022 r., mających wpływ na koszty terapii standardowej. W modelu dapagliflozyna jest dodawana do leczenia standardowego i jest porównywana z placebo dodawanym do leczenia standardowego, można zatem założyć, że koszty terapii standardowej nie różnicują ramion, a jedyną dodatkową składową lekową jest koszt dapagliflozyny.*<sup>34</sup>

<sup>33</sup> Wyjaśnienia wnioskodawcy do pkt. 1a pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych przez analizy, źródło: uzupełnienie do raportu HTA dla Forxiga z dnia 11.04.2023 r., zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.73.2023.4.KKO

<sup>34</sup> Wyjaśnienia wnioskodawcy, źródło: uzupełnienie do raportu HTA dla Forxiga z dnia 11.04.2023 r., zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.73.2023.4.KKO

## 13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
	Heerspink HJL et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med</i> . 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
	Heerspink HJL et al., DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2020 Feb 1;35(2):274-282.
	Wheeler DC et al., The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2020 Oct 1;35(10):1700-1711.
	Wheeler DC et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2021 Jan;9(1):22-31.
	McMurray JJV et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. <i>Circulation</i> . 2021 Feb 2;143(5):438-448.
	Heerspink HJL et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. <i>Eur Heart J</i> . 2021 Mar 31;42(13):1216-1227.
	Wheeler DC et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. <i>Kidney Int</i> . 2021 Jul;100(1):215-224.
	Persson F et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. <i>Diabetes Care</i> . 2021 Aug;44(8):1894-1897.
	Chertow GM et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2021 Sep;32(9):2352-2361.
	Heerspink HJL et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2021 Nov;9(11):743-754.
<b>DAPA-CKD</b>	Jongs N et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2021 Nov;9(11):755-766.
	McMurray JJV et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. <i>JACC Heart Fail</i> . 2021 Nov;9(11):807-820.
	Provenzano M et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. The Kidney Protective Effects of the Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor, Dapagliflozin, Are Present in Patients With CKD Treated With Mineralocorticoid Receptor Antagonists. <i>Kidney Int Rep</i> . 2021 Dec 14;7(3):436-443.
	Heerspink HJL et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. <i>Kidney Int</i> . 2022 Jan;101(1):174-184.
	Vart P et al., Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With CKD Across Major Geographic Regions. <i>Kidney Int Rep</i> . 2022 Feb 2;7(4):699-707.
	Chertow GM et al., Quételet (body mass) index and effects of dapagliflozin in chronic kidney disease. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2022 May;24(5):827-837.
	Wajjer SW et al., Effect of dapagliflozin on kidney and cardiovascular outcomes by baseline KDIGO risk categories: a post hoc analysis of the DAPA-CKD trial. <i>Diabetologia</i> . 2022 Jul;65(7):1085-1097.
	Wheeler DC et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2022 Aug 22;37(9):1647-1656.
	McEwan P et al., Extrapolated longer-term effects of the DAPA-CKD trial: a modelling analysis. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2022 Oct 6:gfac280.
	Jongs N et al., DAPA-CKD Trial Committees and Investigators; Members of the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Correlates and Consequences of an Acute Change in eGFR in Response to the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Patients with CKD. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2022 Nov;33(11):2094-2107.
	Heerspink HJL et al., DAPA-CKD Trial Committee and Investigators. Effects of Dapagliflozin in People without Diabetes and with Microalbuminuria. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2022 Nov;17(11):1665-1668.
	Schechter M et al., Effects of Dapagliflozin on Hospitalizations in Patients With Chronic Kidney Disease : A Post Hoc Analysis of DAPA-CKD. <i>Ann Intern Med</i> . 2022 Dec 6. doi: 10.7326/M22-2115.

<b>DECLARE-TIMI 58</b>	Wiviott SD et al., DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Jan 24;380(4):347-357.
	Mosenzon O et al., Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2019 Aug;7(8):606-617.
	Zelniker TA et al., Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and A buminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2021 Jul 1;6(7):801-810.
	Mosenzon O et al., The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. <i>Diabetes Care</i> . 2021 Aug;44(8):1805-1815.
	Mosenzon O et al., Dapagliflozin and Prevention of Kidney Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Post Hoc Analyses From the DECLARE-TIMI 58 Trial. <i>Diabetes Care</i> . 2022 Oct 1;45(10):2350-2359.
<b>DAPA-HF</b>	McMurray JJV et al., DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>N Engl J Med</i> . 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
	Jhund PS et al., Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. <i>Circulation</i> . 2021 Jan 26;143(4):298-309.
<b>DELIVER</b>	Mc Causland FR et al., Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol</i> . 2022 Nov 3:e224210.
<b>DELIGHT</b>	Pollock C et al., Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2019 Jun;7(6):429-441.
<b>DERIVE</b>	Fioretto P et al., DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Nov;20(11):2532-2540.
	CORRIGENDUM. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019 Jan;21(1):203. doi: 10.1111/dom.13563. Epub 2018 Nov 8. Erratum for: <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Nov;20(11):2532-2540.
<b>DIAMOND</b>	Cherney DZI et al., DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020 Jul;8(7):582-593. Correction to <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> 2020; 8: 582-93. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2020 Aug;8(8):e3. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30217-5.
<b>Kohan 2014</b>	Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. <i>Kidney Int</i> . 2014 Apr;85(4):962-71.
<b>OPTIMISE-CKD</b>	Tangri N et al., Dapagliflozin initiation and eGFR trajectories across uACR subgroups in clinical practice. Presented at the 20th World Congress on Insulin Resistance, Diabetes & Cardiovascular Disease, Universal City, CA, USA, December 1–3, 2022.
<b>Stengel 2019</b>	Stengel B, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2019 Feb 1;34(2):277-286
<b>Rekomendacje kliniczne i finansowe</b>	
<b>AHA 2020</b>	Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease A Scientific Statement From the American Heart Association, <i>Circulation</i> . 2020;142:e265–e286. Źródło: <a href="https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000920">https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000920</a>
<b>AWMSG 2021</b>	<a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-forxiga4/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/dapagliflozin-forxiga4/</a>
<b>ERA/EDTA 2019</b>	SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA, <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , Volume 34, Issue 2, February 2019, Pages 208–230 Źródło: <a href="https://academic.oup.com/ndt/article/34/2/208/5307730">https://academic.oup.com/ndt/article/34/2/208/5307730</a>
<b>G-BA/IQWiG 2022</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). <a href="https://www.g-ba.de/beschluesse/5282/">https://www.g-ba.de/beschluesse/5282/</a> , Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <a href="https://www.iqwig.de/projekte/a21-109.html">https://www.iqwig.de/projekte/a21-109.html</a>
<b>Grupa Robocza PTF ds. ZBiHw ChN</b>	Stompór Tomasz, Adamczak Marcin, Masajtis-Zagajewska Anna Małgorzata, Mazanowska Oktawia, Maziarska Katarzyna, Więcek Andrzej: Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek, <i>Forum Nefrologiczne</i> , vol. 12, no. 1, 2019, pp. 51-64 <a href="https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcc40c492bac921346c3a12/">https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcc40c492bac921346c3a12/</a>
<b>KDIGO 2012</b>	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease <i>Kidney International Supplements</i> (2013) 3, Źródło: <a href="https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf">https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf</a>

<b>KDIGO 2020</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020. Diabetes in CKD. Kidney International (2020) 98, S1–S115 Źródło: <a href="https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/">https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/</a>
<b>KDIGO 2022</b>	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022. Diabetes in CKD. <a href="https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/">https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/</a>
<b>NICE 2021</b>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Last updated: 24 November 2021. Źródło: <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease">https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease</a>
<b>NCPE 2022</b>	Dapagliflozin (Forxiga®) for the treatment of chronic kidney disease. HTA ID: 22040. <a href="https://www.ncpe.ie/dapagliflozin/">https://www.ncpe.ie/dapagliflozin/</a>
<b>SMC 2022</b>	Dapagliflozin 10mg film-coated tablets (Forxiga®) in adults for the treatment of chronic kidney disease <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6871/dapagliflozin-forxiga-final-april-2022-amended-290422-for-website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6871/dapagliflozin-forxiga-final-april-2022-amended-290422-for-website.pdf</a>
<b>NICE 2022</b>	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating chronic kidney disease Technology appraisal guidance [TA775]. Last updated: 9 March 2022. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease">https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease</a> [dostęp 18.04.2023 r.]
<b>HAS 2021</b>	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 27 OCTOBRE 2021 dapagliflozine FORXIGA 10 mg, comprimé pelliculé Nouvelle indication
<b>PBAC 2022</b>	Australian Government. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/dapagliflozin-psd-march-2022.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/dapagliflozin-psd-march-2022.pdf</a>
<b>UKKA 2021</b>	UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease Źródło: <a href="https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries">https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries</a>
<b>ZIN 2022</b>	<a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/blaas-nieren-en-urinewegen/gvs-advies-dapagliflozine-forxiga-bij-de-behandeling-van-volwassenen-met-chronische-nierschade">https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/blaas-nieren-en-urinewegen/gvs-advies-dapagliflozine-forxiga-bij-de-behandeling-van-volwassenen-met-chronische-nierschade</a>
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Forxiga</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Forxiga (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 1.03.2023 r.)
<b>Raport nr OT.4230.22.2021</b>	Analiza Weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją produktu Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR 60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , a buminurią ≥ 200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (nr w BIP: 146/2022) <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc">https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7619-181-2021-zlc</a>
<b>Beaudet 2014</b>	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
<b>Jesky 2016</b>	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
<b>Lee 2005</b>	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
<b>Briggs 2016</b>	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.
<b>Golicki 2019</b>	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
<b>Tisdale 2022</b>	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
<b>Vareesangthip 2022</b>	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
<b>McEwan 2022</b>	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
<b>Kodera 2022</b>	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



## 14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE] Niewada M., Analiza problemu decyzyjnego. Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem Wersja 1.0 HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023.
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE] Niewada M., Analiza efektywności klinicznej Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem Wersja 1.0 HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023.
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem Wersja 1.0 HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023.
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Wersja 1.0 HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023.
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna. Dapagliflozyna (Forxiga) w leczeniu przewlekłej choroby nerek z albuminurią lub białkomoczem. Wersja 1.0. HealthQuest sp. z o.o., Styczeń 2023.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla Forxiga z dnia 11.04.2023 r., zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4500.73.2023.4.KKO