



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

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	16
1 Cel analizy klinicznej.....	17
2 Analiza problemu decyzyjnego.....	18
2.1 Opis problemu zdrowotnego	19
2.1.1 Dane epidemiologiczne	19
2.1.2 Dapagliflozyna w leczeniu przewlekłej choroby nerek	21
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	22
3 Metody	25
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	25
3.1.1 Kryteria włączenia.....	25
3.1.2 Kryteria wykluczenia	27
3.2 Źródła danych.....	27
3.3 Strategie wyszukiwania badań	28
3.4 Selekcja informacji	30
3.5 Ocena wiarygodności badań	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	31
3.7 Analiza statystyczna	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	32
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	32
4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych	41
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	44
4.2.1 Metody badań randomizowanych	46
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	48
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	49
4.2.4 Charakterystyka populacji	50
4.2.4.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD	50
4.2.4.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane	52
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	53
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania.....	54
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	57
5 Analiza skuteczności	59
5.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD	63
5.1.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	63

5.1.2	≥50% redukcja eGFR.....	66
5.1.3	Schyłkowa niewydolność nerek	67
5.1.4	Zgon z przyczyn nerkowych	70
5.1.5	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	71
5.1.6	≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.....	75
5.1.7	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	78
5.1.8	Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.....	80
5.1.9	Zgon niezależnie od przyczyny.....	83
5.1.10	Nagłe pogorszenie czynności nerek	87
5.1.11	Regresja i progresja wskaźnika ACR.....	90
5.1.12	Zmiana eGFR	94
5.1.13	Zmiana ACR.....	98
5.1.14	Zmiana ciśnienia krwi	100
5.2	Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane	101
5.2.1	Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	104
5.2.2	≥50% redukcja eGFR.....	105
5.2.3	Schyłkowa niewydolność nerek	107
5.2.4	Zgon z przyczyn nerkowych	110
5.2.5	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	111
5.2.6	Zgon niezależnie od przyczyny.....	112
5.2.7	≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.....	113
5.2.8	Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	115
6	Analiza bezpieczeństwa	117
6.1	Populacja całkowita z badania DAPA-CKD	119
6.1.1	Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	119
6.1.2	Poważne zdarzenia niepożądane	119
6.1.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.....	120
6.1.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania.....	121
6.1.5	Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	122
6.1.6	Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem.....	122
6.1.7	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	123
6.1.8	Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.....	126
6.1.9	Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.....	131
6.1.10	Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek	136
6.2	Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane	138
6.2.1	Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.....	141
7	Dodatkowe dowody naukowe	145
7.1	Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych	146

7.2	DECLARE-TIMI 58	162
7.3	DAPA-HF	182
7.4	DELIGHT	191
7.5	DERIVE	194
7.6	Kohan 2014	198
7.7	DIAMOND.....	202
8	Analiza efektywności praktycznej	207
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	208
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 209	
9.2	Europejska Agencja Leków.....	209
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	211
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	211
10	Ograniczenia	213
11	Dyskusja.....	215
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	220
13	Wnioski	226
14	Aneks	228
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	228
14.2	Arkusze oceny wg skali Cochrane.....	229
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	231
14.4	Spis badań włączonych	236
14.5	Spis badań wykluczonych	241
14.6	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	245
14.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	251
	Spis rysunków.....	253
	Spis tabel	259
	Bibliografia	264

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACE/ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ACR/UACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CV	sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular</i>)
DBP	rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i>)
eGFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i>
ESKD/ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage kidney disease, end stage renal disease</i>)
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i>
FPG	poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
HbA1c	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HF	niewydolność serca (ang. <i>heart failure</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i>)
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MD	różnica średnich (ang. <i>Mean difference</i>)
MedDRA	międzynarodowa klasyfikacja układów i narządów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
na	nie dotyczy (ang. <i>Not applicable</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Z uwagi na **brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych w leczeniu PChN** w określonej populacji uznano, że odpowiednim **komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn**, przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „*add-on*”).

Metody

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (wyszukiwania nie ograniczono do chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m², ACR ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na ACEI/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych), w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych takich jak: zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy założeniu że dapagliflozyna dodawana będzie do aktualnego leczenia).

Przy pomocy zastosowanych strategii poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych.

Ze względu na przenikające się wzajemnie stany chorobowe, jakimi są cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek, w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania pierwotne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w zakresie nerkowych punktów końcowych, niezależnie od występowania PChN.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do analizy włączono 7 opracowań wtórnych: Li 2021, Lo 2018, Menne 2019, Qiu 2021a, Qiu 2021b, Salah 2021 i Toyama 2019. Włączone opracowania przedstawiały wyniki cząstkowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia 4 z 7 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.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do 3 listopada 2021 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne** DAPA-CKD, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Badanie DAPA-CKD to międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen (z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie”) zgodnie z oceną wg Cochrane.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m². Zgodnie z danymi Wnioskodawcy populacja z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD, w związku z czym w części głównej przeglądu przedstawiono opublikowane wyniki dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD oraz dodatkowo - nieopublikowane wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w subpopulacji chorych z badania DAPA-CKD z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m², dostarczone przez Wnioskodawcę. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥200 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR >5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

Ocenę skuteczności w badaniu DAPA-CKD przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyną w oparciu o twarde punkty końcowe.

Analiza skuteczności na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- **39% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych)** w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,61 [95%CI: 0,51; 0,72], p<0,001);
 - pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (OR=0,59 [95%CI: 0,49; 0,72], p<0,00001; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=19 [95%CI: 14; 30]);
- **47% zmniejszenie ryzyka wystąpienia ≥50% redukcji eGFR** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,67], p<0,05);
 - obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych, u których wystąpiła ≥50% redukcja eGFR, w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą

placebo (OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,68], $p<0,00001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,03], $p<0,00001$; NNT_{2,4 roku}=25 [95%CI: 18; 39]);

- **36% redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek** u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (HR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,82], $p<0,05$). Stosowanie dapagliflozyny związane było również z **33% redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR<15 ml/min/1,73 m²** (HR=0,67 [95%CI: 0,51; 0,88], $p<0,05$), **34% redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii** (HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,90], $p<0,05$) oraz **34% redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii** (HR=0,66 [95%CI: 0,49; 0,90], $p<0,05$);
 - w grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo odsetki chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (OR=0,66 [95%CI: 0,51; 0,85], $p=0,001$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], $p=0,001$; NNT_{2,4 roku} =42 [95%CI: 26; 104]), eGFR<15 ml/min/1,73 m² (OR=0,69 [95%CI: 0,52; 0,92], $p=0,01$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku} =60 [95%CI: 34; 248]), długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,93], $p=0,01$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku} =70 [95%CI: 39; 348]), przeszczepem nerki (OR=0,37 [95%CI: 0,10; 1,41], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,001], $p=ns$; NNT_{2,4 roku} =431 [95%CI: 1444; 188]) oraz przeszczepem nerki lub długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], $p=0,02$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku}=70 [95%CI: 39; 357]);
- 65% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,35 [95%CI: 0,07; 1,73], $p=ns$);
 - mniejsze częstości występowania zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,33 [95%CI: 0,07; 1,65], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,004; 0,001], $p=ns$; NNT_{2,4 roku}=na);
- 19% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,12], $p=ns$);
 - w grupie dapagliflozyny obserwowano mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,13], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], $p=ns$; NNT_{2,4 roku}=na);
- **44% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych** u chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy placebo (HR=0,56 [95%CI: 0,45; 0,68], $p<0,001$);
 - $\geq 50\%$ redukcję eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (OR=0,55 [95%CI: 0,45; 0,69], $p<0,00001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,06; -0,03], $p<0,00001$; NNT_{2,4 roku}=22 [95%CI: 16; 34]);

- **29% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,92], p=0,009);
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,93], p=0,01; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,01; NNT_{2,4 roku}=57 [95%CI: 32; 250]);
- **73% redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,98], p<0,05);
 - częstości występowania zgonu z powodu niewydolności serca były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,27 [95%CI: 0,08; 0,98], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], p=ns; NNT_{2,4 roku}=269 [95% CI: 141; 3155]);
- **46% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe** ogółem, w tym **58% redukcję ryzyka zgonu z powodu nowotworu** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], p<0,05 oraz HR=0,42 [95%CI: 0,19; 0,97], p<0,05);
 - częstość występowania zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem oraz z powodu nowotworu były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio OR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,81], p=0,003; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,005], p=0,003; NNT_{2,4 roku}=72 [95% CI: 44; 206] oraz OR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], p=0,04; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,0004], p=0,03; NNT_{2,4 roku}=196 [95% CI: 102; 2524]);
- **31% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,88], p=0,004);
 - częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,52; 0,88], p=0,003; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,003; NNT_{2,4 roku}=48 [95%CI: 29; 143]);
- **32% redukcję ryzyka wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek** (definiowanego jako co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana]) podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,94], p=0,02);
 - częstości występowania nagłego pogorszenia czynności nerek były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,95], p=0,02; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002], p=0,02; NNT_{2,4 roku}=77 [95%CI: 42; 521]);
- stosowanie dapagliflozyny związane było ze **zwiększeniem o 81% szansy wystąpienia regresji do ACR <300 mg/g** oraz z **59% redukcją ryzyka wystąpienia progresji do**

ACR ≥ 3000 mg/g w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=1,81 [1,60; 2,05], $p < 0,05$ oraz HR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,52], $p < 0,05$);

- częstości występowania regresji do ACR < 300 mg/g oraz progresji do ACR ≥ 3000 mg/g były istotnie statystycznie odpowiednio większe i mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,80 [95%CI: 1,56; 2,07], $p < 0,00001$; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,14], $p < 0,00001$; NNT_{2,4 roku}=9 [95%CI: 7; 12] oraz OR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,53], $p < 0,00001$; RD=-0,06 [95%CI: -0,08; -0,05], $p < 0,00001$; NNT_{2,4 roku}=16 [95%CI: 13; 22]);
- stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie **mniejszą redukcję eGFR** (MD=0,95 [95% CI: 0,63; 1,27], $p < 0,05$), istotnie statystycznie **większą redukcję ACR** (MD=-29,3 [95% CI: -33,1; -25,2], $p < 0,05$) oraz istotnie statystycznie **większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi** (odpowiednio MD=2,9 mmHg [95% CI: 2,3; 3,6], $p < 0,0001$ oraz MD=1,0 mmHg [95% CI: 0,6; 1,4], $p < 0,0001$) w całym okresie badania w porównaniu do placebo.

Analiza liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała, że w grupie dapagliflozyny obserwowano mniej niż w grupie placebo zdarzeń zdefiniowanych w ramach pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV), zdarzeń $\geq 50\%$ redukcji eGFR, schyłkowej niewydolności nerek, osiągnięcia eGFR < 15 ml/min/1,73 m², długoterminowej dializoterapii, przeszczepu nerki, zgonu z przyczyn nerkowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu niezależnie od przyczyny, $\geq 50\%$ redukcji eGFR lub rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nagłego pogorszenia czynności nerek oraz regresji i progresji wskaźnika ACR, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,24], $p = ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], $p = ns$; NNH_{2,4 roku}=na);
- **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dapagliflozyną niż u chorych stosujących placebo** (OR=0,81 [95%CI: 0,72; 0,93], $p = 0,002$; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], $p = 0,002$; NNT_{2,4 roku}=23 [95% CI: 14; 60]);
- **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo** (OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,84], $p = 0,0008$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], $p = 0,0008$; NNT_{2,4 roku}=41 [95%CI: 26; 98]);

- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki u chorych stosujących dapagliflozynę i placebo (OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,03], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- **istotnie statystycznie większe częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo** (OR=1,27 [95%CI: 1,06; 1,54], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=40 [95%CI: 22; 179]);
- porównywalne częstości występowania amputacji, cukrzycowej kwasicy ketonowej, złamań i nerkowych zdarzeń niepożądanych w grupach dapagliflozyny i placebo (amputacja: OR=0,90 [95%CI: 0,57; 1,42], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; cukrzycowa kwasica ketonowa: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,003; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; złamania: OR=1,24 [95%CI: 0,90; 1,72], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,004; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; nerkowe zdarzenia niepożądane: OR=0,81 [95%CI: 0,65; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- **istotnie statystycznie częstsze występowanie zmniejszenia objętości osocza w grupie dapagliflozyny** (OR=1,44 [95%CI: 1,09; 1,90], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=58 [95%CI: 33; 241]), natomiast **w grupie placebo - istotnie statystycznie częstsze występowanie ciężkiej hipoglikemii** (OR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,95], p=0,03; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,03; NNT_{2,4 roku}=154 [95% CI: 81; 1573]);
- **istotnie statystycznie mniejsze częstości w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo:**
 - **zaburzeń metabolizmu i odżywiania** (OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,82], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=62 [95% CI: 38; 169]);
 - **zaburzeń serca** (OR=0,65 [95%CI: 0,52; 0,81], p=0,0001; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,02], p<0,0001; NNT_{2,4 roku}=31 [95% CI: 21; 61]);
 - **zaburzeń żołądkowo-jelitowych** (OR=0,09 [95%CI: 0,04; 0,21], p<0,00001; RD=-0,03 [95%CI: -0,03; -0,02], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=38 [95% CI: 30; 53]);
 - **zaburzeń nerek i układu moczowego** (OR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=43 [95% CI: 26; 114]).
- porównywalne częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na poszczególne kategorie wg MedDRA, które wystąpiły u ≥1% chorych w którejkolwiek z grup, w grupach dapagliflozyny i placebo;
- **istotnie statystycznie mniejsze częstości w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo:**
 - **zapalenia płuc** (OR=0,62 [95%CI: 0,42; 0,91], p=0,01; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], p=0,01; NNT_{2,4 roku}=83 [95% CI: 47; 401]);

- **niewydolności serca** (OR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,99], p=0,04; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,0004], p=0,04; NNT_{2,4 roku}=108 [95% CI: 55; 2593]).
- porównywalne częstości występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, w grupach dapagliflozyny i placebo.

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonych w subpopulacji chorych zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (tj. z eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) na podstawie danych nieopublikowanych są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i < 75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wnioski

Wyniki zidentyfikowanego badania DAPA-CKD jednoznacznie wskazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o:

- **39% ryzykiem wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego** ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych),
- **47% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR,**
- **36% ryzykiem rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek,**
- **33% ryzykiem redukcji eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²,**
- **34% ryzykiem długoterminowej dializoterapii,**
- **34% ryzykiem przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii,**
- **44% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych,**
- **32% ryzykiem wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek,**
- **59% ryzykiem progresji ACR do ≥ 3000 mg/g.**

Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo nefrologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo miało również istotny wpływ na typowo kardiologiczny punkt końcowy, tj. było związane z mniejszym o:

- **29% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.**

Ponadto, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszym o:

- **73% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu niewydolności serca,**
- **46% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,**

- 58% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu nowotworu,
- 31% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.

Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR oraz istotnie statystycznie większą redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego krwi.**

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Dapagliflozyna ma ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania lub redukcji dawki), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem, **co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonych w subpopulacji chorych zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (tj. z eGFR <60 ml/min/1,73 m²) na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

Korzystne wyniki skuteczności dapagliflozyny oraz inhibitorów SGLT-2 ogółem w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek potwierdzają również wyniki opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych włączonych w ramach analizy dodatkowych dowodów naukowych.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dążyć do wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki. **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%),³ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów

końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym.

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek zapewni dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych.

Słowa kluczowe

dapagliflozyna, Forxiga, przewlekła choroba nerek, analiza kliniczna

1 Cel analizy klinicznej

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Jako komparator dla dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn (placebo). Terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz: ██████████ *Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021*).

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021. Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	dorośli chorzy z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² , wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥200 mg/g, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii
Interwencja (I)	dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg**
Komparator (C)	placebo**
Efekty zdrowotne (O)	<p>ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR; • schyłkowa niewydolność nerek; • eGFR <15 ml/min/1,73 m²; • długoterminowa dializoterapia; • przeszczep nerki; • przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia; • zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; • zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; • zgon niezależnie od przyczyny; • nagłe pogorszenie czynności nerek; • regresja i progresja wskaźnika ACR; • zmiana eGFR; • zmiana wskaźnika ACR; • zmiana ciśnienia krwi; <p>ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • poważne zdarzenia niepożądane; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu; • zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania; • zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki; • zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania; • poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA; • poszczególne poważne zdarzenia niepożądane; • poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek;
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną, • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

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”⁸, w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m²; ** dodawane do dotychczasowej terapii, w tym głównie leków z grupy ACEI/ARB i statyn.

2.1 Opis problemu zdrowotnego

2.1.1 Dane epidemiologiczne

Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących występowania przewlekłej choroby nerek w różnych częściach świata wskazują, że częstość występowania PChN oscyluje w granicach 9-15% badanej populacji - zatem średnio 10-11% populacji świata znajduje się w jednym ze stadiów zaawansowania tego zespołu chorobowego.¹

Według wyników ogólnosiwiatowego badania *Global Burden of Disease 2017* choroba ta dotknęła w 2017 roku ok. 697,5 miliona ludzi na całym świecie (9,1%) w porównaniu z 549,2 mln w 2007 roku (wzrost o 27%) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (wzrost o 34%). Standaryzowane wiekiem współczynniki zapadalności, chorobowości oraz umieralności w roku 2017 względem roku 2007 wzrosły odpowiednio o 4,2%, 2,2% i 1,5% (patrz poniższa tabela).^{2,3}

Tab. 2. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017*.^{2,3}

	Liczba przypadków w tys. (95% przedział ufności CI)		Zmiana w liczbie przypadków 2007-2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017 (95%CI)	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 2007-2017
	2007	2017			
Zapadalność	15 001 (13 616 - 16 358)	19 736 (17 727 - 21 983)	31,6%	248,0 (223,9 - 275,8)	4,2%
Chorobowość	549 206 (512 807 - 588 533)	697 510 (649 209 - 752 051)	27,0%	8 724,1 (8 124,3 - 9 403,5)	2,2%
Umieralność	920 (899 - 954)	1 230 (1195 - 1259)	34,0%	15,9 (15,5 - 16,3)	1,5%

Według wyników badania *Global Burden of Disease 2017*, wśród krajów europejskich, największy szacowany odsetek osób chorych na PChN w 2017 r. występował na Łotwie, Estonii, Litwie oraz Ukrainie, a najniższy w Islandii i Irlandii. Na tle Europy Polska należy do krajów o średnim poziomie rozpowszechnienia tej choroby, jako że znajduje się na 19. miejscu wśród 39 państw europejskich.²

Tab. 3. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg *Global Burden of Disease 2017*.⁴

	Chorobowość (95%CI)			Umieralność (95%CI)		
	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 1990-2017	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem współczynnik na 100 tys. w 2017	Zmiana współczynnika standaryzowanego wiekiem 1990-2017
Świat	697 509 472 (649 209 403 do 752 050 655)	8 724 (8 124 do 9 403)	1,2% (-1,1 do 3,5)	1 230 168 (1 195 114 do 1 258 829)	15,9 (15,5 do 16,3)	2,8% (-1,5 do 6,3)
Europa Środkowa	13 951 402 (12 930 450 do 15 136 020)	7 659 (7 115 do 8 282)	-2,7% (-6,2 do 1,4)	16 284 (15 806 do 16 706)	7,5 (7,3 do 7,7)	-21,2% (-23,6 do -18,9)
Polska	4 335 349 (3 981 687 do 4 770 568)	7 271 (6 702 do 7 943)	-6,0% (-12,9 do 0,9)	3 442 (3 238 do 3 669)	4,8 (4,5 do 5,1)	-50,1% (-53,5 do -46,2)

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce nie są systematycznie zbierane i udostępniane. O ile dane dotyczące pacjentów w ostatnim stadium choroby można pozyskać z uwagi na fakt, że większość pacjentów w tym stadium podlega ciągłej opiece świadczeniodawców raportujących do NFZ, o tyle dane o chorych w początkowych, bezobjawowych stadiach PChN są szczególnie trudne do pozyskania. Wynika to głównie z powodu późnego wykrycia i późnego objęcia opieką (bądź braku opieki) chorych przez świadczeniodawców raportujących do płatnika.^{3,5}

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln), w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln).⁶ Zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w Polsce systematycznie wzrasta i wyniosła w 2019 roku 210 tys.³

Rozbieżność pomiędzy szacunkowymi danymi epidemiologicznymi a danymi raportowanymi przez NFZ wynika z faktu, iż znaczna część chorych nie jest świadomych swojej choroby (brak diagnozy PChN). Według szacunków Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii nawet 90% Polaków nie jest świadomych swojej choroby i jest ona rozpoznawana zbyt późno, z powodu mało specyficznych objawów oraz braku badań przesiewowych. Z tego powodu znaczna część chorych nowodiagnostowanych musi zostać poddana dializoterapii.⁷

Szczegółowy opis dostępnych danych epidemiologicznych oraz danych dotyczących obciążenia chorobą (w tym liczby hospitalizacji oraz kosztów leczenia przewlekłej choroby nerek) przedstawiono w osobnym dokumencie (patrz: *Analiza problemu decyzyjnego*).

2.1.2 Dapagliflozyna w leczeniu przewlekłej choroby nerek

Inhibitory SGLT-2 początkowo były badane i zarejestrowane w leczeniu cukrzycy.^{8,9,10} W badaniach przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 oceniano jednak także nerkowe punkty końcowe.

Pacjenci z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek są narażeni na zwiększone ryzyko zarówno zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i progresji niewydolności nerek. Z tego względu strategie leczenia zapobiegawczego, które zmniejszają ryzyko niekorzystnych zaburzeń czynności nerek i układu krążenia, mają pierwszorzędne znaczenie. Istnieją istotne dowody naukowe potwierdzające, że stosowanie inhibitorów SGLT2 związane jest ze znaczącym działaniem renoprotekcyjnym i kardioprotekcyjnym u tych pacjentów.¹¹

Inhibitory SGLT2 obniżają poziom glukozy we krwi poprzez hamowanie reabsorpcji glukozy w kanalikach nerkowych. Mają również działanie moczopędne, ponieważ indukowana glukozuria prowadzi do diurezy osmotycznej i zwiększonej ilości wydalanego moczu. Wydaje się, że SGLT2i zmienia również metabolizm, odchodząc od wykorzystania węglowodanów do ketogenezy.¹¹

Stosowanie inhibitorów SGLT2 związane jest z poprawą w zakresie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także znaczącą korzyścią kliniczną w zakresie poprawy zarówno złożonych sercowo-naczyniowych punktów końcowych, jak i nerkowych punktów końcowych. Korzyści dla układu sercowo-naczyniowego i nerek wydają się niezależne od obniżenia poziomu glukozy, co sugeruje inne mechanizmy ochrony narządów, takie jak obniżenie ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego i hiperfiltracja pojedynczego nefronu prowadzące do zachowania czynności nerek.¹²

Z uwagi na zróżnicowane przyczyny powstawania przewlekłej choroby nerek i różne choroby współistniejące brak jest najnowszych ogólnych wytycznych dotyczących leczenia (w tym farmakologicznego) wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ogólne światowe wytyczne dotyczące leczenia PChN zostały opracowane przez *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* w 2012 roku.¹³ W wytycznych tych nie uwzględniono inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, **z powodu niedawnej publikacji wyników badania DAPA-CKD. Inhibitory SGLT2 zostały jednak uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą (KDIGO 2020¹¹)**. Badanie DAPA-CKD nie zostało jeszcze opublikowane w momencie tworzenia wytycznych KDIGO 2020, i z tego powodu wytyczne te bazują m.in. na badaniach EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 i CREDESCENCE. Planowana jest jednak aktualizacja wytycznych.¹¹ **Z uwagi na najnowsze doniesienia naukowe, w tym z badań DAPA-CKD²² i EMPA-KIDNEY,¹⁴ stosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorób nerek jest tematem szczególnego zainteresowania i planowane są prace nad wytycznymi w tym zakresie przez *The Renal Association*.**¹⁵

Biorąc pod uwagę przełomowe wyniki badań DAPA-CKD i EMPA-KIDNEY, spodziewana jest aktualizacja ogólnych wytycznych dotyczących leczenia przewlekłej choroby nerek

i można założyć, że najnowsze aktualizacje będą uwzględniać również inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozynę.

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Dapagliflozyna (Forxiga®) jest obecnie refundowana w leczeniu cukrzycy typu 2, u pacjentów przed włączeniem insuliny, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi od co najmniej 6 miesięcy, z HbA1c $\geq 8\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.¹⁶


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 eGFR (nadciśnienia, cukrzycy, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny.¹⁷

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹⁶ obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach powyższych grup leków dostępne są następujące substancje czynne:

- 45.0. Antagoniści angiotensyny II (poziom odpłatności - 30%):
 - amlodypina + walsartan,
 - amlodypina + walsartan+hydrochlorotiazyd,
 - kandesartan,
 - kandesartan + amlodypina,
 - kandesartan + hydrochlorotiazyd,
 - eprosartan,
 - irbesartan,
 - losartan,
 - losartan + amlodypina,
 - losartan + hydrochlorotiazyd,
 - telmisartan,
 - telmisartan + amlodypina,
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd,
 - walsartan,
 - walsartan + hydrochlorotiazyd;
- 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny (poziom odpłatności - ryczałt):

- benazepryl,
- cilazapryl,
- cilazapryl + hydrochlorotiazyd,
- enalapryl,
- imidapryl,
- lizynopryl,
- lizynopryl + amlodypina,
- lizynopryl + hydrochlorotiazyd,
- perynodopryl,
- perynodopryl + amlodypina,
- perynodopryl + indapamid,
- kwinapryl,
- ramipryl,
- ramipryl + felodypina,
- ramipryl + hydrochlorotiazyd;
- 41.0. Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny (poziom odpłatności - 30% lub ryczałt):
 - amlodypina,
 - felodypina,
 - lacydypina,
 - nitrendypina,
 - ramipril + amlodypina;
- 42.0. Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil (poziom odpłatności - ryczałt):
 - werapamil;
- 43.0. Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem (poziom odpłatności - ryczałt):
 - diltiazem;
- 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA (poziom odpłatności - 30%):
 - atorwastatyna;
 - lowastatyna,
 - rozuwastatyna,
 - simwastatyna.

Dodatkowo, w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek, w ramach wskazania pozarejestrycyjnego, refundowany jest także kolekcalcyferol (grupa limitowa 18.2, Witamina D i jej metabolity - kolekcalcyferol i kalcyfediol, poziom odpłatności - ryczałt).

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu przewlekłej choroby nerek, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (patrz:  *Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021*).

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie dapagliflozyny i placebo, jako terapii typu *add-on* do istniejącego schematu leczenia (do kontynuacji dotychczasowej terapii), stosowanych w przewlekłej chorobie nerek.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (wyszukiwania nie ograniczono do chorych z $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, $ACR \geq 200 \text{ mg/g}$, leczonych terapią opartą na ACEI/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, ze względu na spodziewany brak badań klinicznych przeprowadzonych w tak ściśle określonej populacji chorych).

Ze względu na przenikające się wzajemnie stany chorobowe, jakimi są cukrzyca, niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek, w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono badania pierwotne, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w zakresie nerkowych punktów końcowych, niezależnie od występowania PChN.

Interwencja:

- dapagliflozyna w dawce 10 mg/d, dodawana do dotychczasowej terapii.

Komparatory:

- kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn (placebo).

Punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:¹

- złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja $eGFR$, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja $eGFR$;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$;
- długoterminowa dializoterapia;
- przeszczep nerki;
- przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia;

¹ Do części właściwej przeglądu włączono badania, w których w ramach analizy skuteczności oceniano klinicznie istotne twarde punkty końcowe, takie jak zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

- zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
- zgon niezależnie od przyczyny;
- nagłe pogorszenie czynności nerek;
- regresja i progresja wskaźnika ACR;
- zmiana eGFR;
- zmiana wskaźnika ACR;
- zmiana ciśnienia krwi.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;
- zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA;
- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W przypadku oceny efektywności praktycznej nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających odnośnie rodzaju lub obecności komparatora.

Do przeglądu **badania/opracowań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE i/lub *the Cochrane Library*), oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny w leczeniu analizowanej populacji chorych, zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. Włączono opracowania wtórne, w których w ramach analizy skuteczności oceniano klinicznie istotne twarde punkty końcowe, takie jak zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań włączonych do analizy głównej),
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, farmakokinetyki i farmakodynamiki,
- badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą, niewydolnością serca lub innymi schorzeniami bez współistniejącej choroby nerek;
- nieadekwatny cel badania.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 3 listopada 2021 r.,
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 3 listopada 2021 r.,
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 3 listopada 2021 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 3 listopada 2021 r.,

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych, w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 3 listopada 2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby ██████████. W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 4, Tab. 5, Tab. 6, Tab. 7 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną dapagliflozyny zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano również ograniczeń dotyczących poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 03.11.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	"renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms]	123 648
#2	Chronic kidney disease	182 829
#3	Chronic renal disease	180 605
#4	#1 OR #2 OR #3	200 432
#5	2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol	3
#6	dapagliflozin [tw]	1 848
#7	forxiga [tw] OR farxiga [tw]	49
#8	xigduo [tw]	9
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	1 852
#10	#4 AND #9	188

Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 03.11.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'chronic kidney failure'/exp	172 438
#2	'Chronic Kidney Disease'	99 602
#3	'Chronic Renal Disease'	5 696
#4	#1 OR #2 OR #3	194 040
#5	'dapagliflozin'/exp	5 129
#6	'dapagliflozin'	5 383
#7	'2-(3-(4-ethoxybenzyl)-4-chlorophenyl)-6-hydroxymethyltetrahydro-2h-pyran-3,4,5-triol'	7
#8	forxiga OR farxiga	228
#9	xigduo	41
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	5 389
#11	#4 AND #10	574
#12	#11 AND [embase]/lim	554

Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 03.11.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees	7 095
#2	'Chronic Kidney Disease'	13 744
#3	'Chronic Renal Disease'	12 049
#4	#1 OR #2 OR #3	19 037
#5	dapagliflozin	1 355
#6	forxiga OR farxiga	92
#7	xigduo	4
#8	#5 OR #6 OR #7	1 357
#9	#4 AND #8	107
#10	#9 in Cochrane Reviews	5
#11	#9 in Cochrane Protocols	1
#12	#9 in Cochrane Trials	100
#13	#9 in Clinical Answers	1

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 03.11.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	dapagliflozin	17
#2	forxiga or farxiga	2
#3	xigduo	0
#4	#1 OR #2 OR #3	17

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków [REDACTED].

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu skali Jadad¹⁸ oraz COCHRANE,¹⁹ a opracowania wtórne przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz rozdz. 14.1, 14.2, 14.3).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.6 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych [REDACTED] przy użyciu przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania elektronicznego formularza, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza [REDACTED] pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne (skuteczność),
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniu klinicznym DAPA-CKD włączonym do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Do oceny danych ciągłych obliczano różnicę średnich (MD, ang. *mean difference*).

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

$$IRR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

Dla powyższych miar wyznaczono 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą programu Excel na platformie Microsoft 365. Wykresy *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.1.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek, przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz strony wybranych agencji oceny technologii medycznych z datą odcięcia 3 listopada 2021 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury (co najmniej 2 autorów, wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej 2 bazach, strategia wyszukiwania badań).

Strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdz. 3.3.

W bazach przeszukiwanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 21 publikacji, spośród których 13 nie spełniło kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.5.). Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono publikacji, które spełniłyby kryteria włączenia do przeglądu.

Diagram wg QUOROM²⁰/PRISMA²¹ przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Ostatecznie do analizy włączono 7 opracowań wtórnych (8 publikacji).

W poniższych tabelach przedstawiono charakterystykę i wyniki włączonych opracowań wtórnych. Wyniki opracowań wtórnych przedstawiono w zakresie przede wszystkim twardych punktów końcowych istotnych w chorobach nerek oraz bezpieczeństwa dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo w analizowanej populacji chorych.

Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
Li 2021	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od chorób współistniejących	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z PChN, definiowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub UACR > 300 mg/g	Inhibitory SGLT-2, (w tym terapię skojarzone) vs placebo/leczenie standardowe	Badania RCT	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie funkcjonowania nerek (podwojenie stężenia kreatyniny lub trwała redukcja eGFR $\geq 40\%$) • ESKD (przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) • Zgon z przyczyn nerkowych <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Złożony punkt końcowy (pogorszenie funkcjonowania nerek, ESKD, zgon z przyczyn nerkowych lub CV) • MACE (zgon z przyczyn CV, zawał serca lub udar) • Roczna zmiana eGFR • Procentowa redukcja UACR <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre uszkodzenie nerek, amputacja, złamania, nadmierna utrata płynów
Lo 2018	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa insuliny i innych interwencji farmakologicznych obniżających stężenie glukozy u chorych z	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, zdefiniowaną jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²	Interwencje farmakologiczne obniżające stężenie glukozy, w tym dapagliflozyna	Badania RCT lub quasi-RCT	<p>Pierwszorzędowe: HbA1c i stężenie glukozy we krwi na czczo</p> <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • funkcje nerek

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek.				<ul style="list-style-type: none"> ciśnienie krwi lipidy masa ciała zgony zdarzenia naczyniowe bezpieczeństwo
Menne 2019	Ocena ostrego uszkodzenia nerek i nerkowych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania inhibitorów SGLT-2	Bd	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna	Badania RCT lub obserwacyjne z okresem obserwacji \geq 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> ostre uszkodzenie nerek ostra niewydolność nerek nerkowe zdarzenia niepożądane
Qiu 2021a	Ocena stosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 w zakresie częstości występowania MACE w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z chorobami serca i nerek lub bez	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 (z chorobami serca i nerek lub bez)	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, i agonisci GLP-1	Badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> MACE (zgon CV, zawał mięśnia sercowego, udar)
Qiu 2021b	Ocena bezpieczeństwa stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy typu 2, przewlekłej niewydolności serca lub przewlekłej choroby nerek	Chorzy z cukrzycą typu 2, przewlekłą niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna	Duże badania RCT	<ul style="list-style-type: none"> złamania, cukrzycowa kwasica ketonowa, amputacja, infekcje dróg moczowych, infekcje narządów płciowych, ostre uszkodzenie nerek, ciężka hipoglikemia, nadmierna utrata płynów
Salah 2021	Ocena wpływu stosowania inhibitorów SGLT-2 na sercowo-naczyniowe i nerkowe punkty końcowe u chorych z cukrzycą typu 2	Chorzy z cukrzycą typu 2 oraz niezależnie od statusu T2DM, z niewydolnością serca	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, w porównaniu do placebo	Badania RCTs trwające \geq 6 mies.	<ul style="list-style-type: none"> sercowo-naczyniowe nerkowe bezpieczeństwo

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Oceniane punkty końcowe
	oraz niezależnie od statusu T2DM, u pacjentów z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek.	i przewlekłą chorobą nerek.			
Toyama 2019	Ocena wpływu inhibitorów SGLT2 na wyniki sercowo-naczyniowe, nerkowe i bezpieczeństwo u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, zdefiniowaną jako eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, w porównaniu z placebo lub aktywnym leczeniem	Badania RCT niezależnie od okresu obserwacji	Bd

Bd - brak danych; CV - sercowo-naczyniowe; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESKD - schyłkowa niewydolność nerek; GLP-1 - peptyd glukagonopodobny; HbA1c - hemoglobina glikowana; MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe; RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SGLT-2 - kotransporter glukozy-sodowy 2; UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Li 2021	PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Embase, clinicaltrials.gov z datą odcięcia 15 kwietnia 2021	Tak/tak/tak	9 badań RCT, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58	<p><u>DAPA vs PLA, pacjenci z eGFR <60 ml/min/1,73 m², HR [95%CI]:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ESKD, pogorszenie funkcjonowania nerek, zgon z przyczyn nerkowych: DECLARE-TIMI 58: 0,60 [0,35; 1,02], p=ns; DAPA-HF: 0,95 [0,50; 1,81], p=ns; • pogorszenie funkcjonowania nerek, ESKD, zgon z przyczyn nerkowych lub CV: DAPA-CKD: 0,63 [0,51; 0,78], p<0,05; • MACE: 	Inhibitory SGLT-2 istotnie obniżyły ryzyko wystąpienia pierwszorzędowych nerkowych punktów końcowych u chorych z PChN niezależnie od poziomu eGFR. Jedynie w przypadku PChN związanej z niewydolnością serca nie

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				DECLARE: 0,92 [0,69; 1,23], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: • DECLARE: 0,68 [0,42; 1,10], p=ns; • złamania: • DECLARE: 1,14 [0,73; 1,79], p=ns; • nadmierna utrata płynów: • DECLARE: 1,31 [0,80; 2,14], p=ns.	obserwowano istotnych statystycznie różnic.
Lo 2018	CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE z datą odcięcia 12 lutego 2018 r.	Tak/tak/tak	44 badania, w tym 1 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (Kohan 2014)	<u>DAPA vs PLA, RR [95%CI], Kohan 2014:</u> • zgon niezależnie od przyczyny: 0,50 [0,15; 1,68], p=ns; • zgon CV: 1,00 [0,09; 10,87], p=ns; • zawal mięśnia sercowego: 0,20 [0,04; 1,01], p=ns; • udar: 2,51 [0,12; 51,80], p=ns; • niewydolność serca: 1,00 [0,19; 5,35], p=ns; • ZN powodujące przerwanie leczenia: 0,61 [0,37; 1,101], p=ns; • schyłkowa niewydolność nerek: 0,50 [0,03; 7,90], p=ns; • hipowolemia: 1,90 [0,74; 4,91], p=ns; • złamania: 13,58 [0,82; 225,70], p=ns; • infekcja dróg moczowych: ,96 [0,50; 1,83], p=ns; • infekcja narządów płciowych: 2,50 [0,74; 8,40], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: 0,17 [0,01; 4,07], p=ns.	Dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leków obniżających stężenie glukozy w cukrzycy i PChN są ograniczone. Inhibitory SGLT2 są prawdopodobnie skuteczne w obniżaniu stężenia glukozy oraz prawdopodobnie zmniejszają ciśnienie tętnicze, niewydolność serca i hiperkaliemię, ale zwiększają częstość infekcji narządów płciowych i nieznacznie zwiększają stężenie kreatyniny. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
Menne 2019	PubMed, EMBASE, Cochrane Library z datą odcięcia 27 września 2019 r.	Tak/tak/tak	117 badań (112 badań RCT i 5 badań obserwacyjnych), w tym 4 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58, DERIVE, Kohan 2014, DELIGHT)	<p><u>DAPA vs PLA, OR [95%CI]:*</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne ostre uszkodzenie nerek: DECLARE-TIMI 58: 0,66 [0,48; 0,90], $p < 0,05$; DAPA-HF: 0,50 [0,30; 0,82], $p < 0,05$; DELIGHT: 0,20 [0,01; 4,23], $p < 0,05$; • ostre uszkodzenie nerek: Kohan 2014: 0,17 [0,01; 4,10], $p = ns$; DECLARE-TIMI 58: 0,71 [0,56; 0,89], $p < 0,05$; • nerkowe ZN: Kohan 2019: 0,82 [0,29; 2,35], $p = ns$; DERIVE: 0,50 [0,05; 5,57], $p = ns$; DAPA-HF: 0,89 [0,71; 1,12], $p = ns$; DELIGHT: 0,67 [0,19; 2,43], $p = ns$; • hipowolemia: DERIVE: 7,18 [0,37; 140,09], $p = ns$; Kohan 2019: 2,02 [0,73; 5,60], $p = ns$; DECLARE-TIMI 58: 1,03 [0,85; 1,25], $p = ns$; DAPA-HF: 1,11 [0,89; 1,38], $p = ns$; DELIGHT: 1,02 [0,25; 4,16], $p = ns$. 	Stosowanie inhibitorów SGLT2 powoduje zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek z hospitalizacją i bez hospitalizacji w badaniach z randomizacją i w warunkach rzeczywistych, pomimo faktu, że odnotowuje się więcej zdarzeń niepożądanych związanych z hipowolemią. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny.
Qiu 2021a	PubMed i EMBASE z datą odcięcia do 3 maja 2020 r.	Tak/tak/tak	11 badań RCT, w tym 1 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58)	<p><u>DAPA vs PLA, HR [95%CI], DECLARE-TIMI 58 (subpopulacja pacjentów z T2DM i PChN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MACE: 0,92 [0,69; 1,23], $p = ns$. 	Poszczególne inhibitory SGLT2 i agoniści GLP-1 mają różną skuteczność w zapobieganiu MACE w cukrzycy typu 2, a najskuteczniejsze leki różnią się w zależności od chorób współistniejących - w cukrzycy typu 2 z PChN

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
					najbardziej skuteczne są kanagliflozyna i liraglutyd. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny w leczeniu PChN.
Qiu 2021b	PubMed i EMBASE z datą odcięcia do 25 września 2020 r.	Tak/tak/tak	8 badań RCTs, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58	<p><u>DAPA vs PLA, RR [95% CI]: DAPA-CKD (chorzy z PChN):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • złamania: 1,23 [0,90; 1,68], p=ns; • cukrzycowa kwasica ketonowa: 0,20 [0,01; 4,16], p=ns; • amputacja: 0,90 [0,57; 1,41], p=ns; • infekcje dróg moczowych: 1,33 [0,68; 2,60], p=ns; • infekcje narządów płciowych: 3,00 [0,12; 73,60], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: 0,75 [0,50; 1,13], p=ns; • ciężka hipoglikemia: 0,50 [0,26; 0,95], p<0,05; • nadmierna utrata płynów: 1,41 [1,08; 1,84], p<0,05. 	Inhibitory SGLT-2 redukuje ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek i ciężkiej hipoglikemii, natomiast zwiększają ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej, infekcji narządów płciowych, nadmiernej utraty płynów, amputacji, złamań i infekcji dróg moczowych. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny w leczeniu PChN.
Salah 2021	Medline, EMBASE, the Cochrane Library z datą odcięcia do 18 sierpnia 2020 r.	Tak/tak/tak	8 badań, w tym DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF i DAPA-CKD	<p><u>DAPA vs PLA, HR [95% CI]: DECLARE-TIMI 58 (pacjenci z PChN - eGFR<60 ml/min/1,73 m²):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny: 0,92 [0,67; 1,25], p=ns; • zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych: 0,91 [0,57; 1,44], p=ns; 	Stosowanie inhibitorów SGLT2 powodowało poprawę sercowo-naczyniowych i nerkowych punktów końcowych. Największą redukcję ryzyka obserwowano w

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
	(aktualizacja 24 września 2020).			<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja z powodu niewydolności serca: 0,70 [0,44; 1,12], p=ns; • zawał serca: 0,88 [0,58; 1,33], p=ns; • udar: 1,22 [0,70; 2,14], p=ns; • złożony nerkowy punkt końcowy: 0,60 [0,35; 1,02], p=ns; 	przypadku hospitalizacji z powodu niewydolności serca i progresji choroby nerek, bardziej umiarkowaną natomiast w przypadku śmiertelności, zawału serca i udaru. Nie przedstawiono osobnych wniosków dla dapagliflozyny w leczeniu PChN.
Toyama 2019	MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 7 sierpnia 2018 r.	Tak/tak/tak	27 badań, w tym 3 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58, DERIVE, Kohan 2014)	<u>DAPA vs PLA, HR/RR [95%CI]:</u> <ul style="list-style-type: none"> • MACE (zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny): 0,8 [0,60; 1,24], p=ns; • zawał mięśnia sercowego: 0,52 [0,13; 2,09], p=ns; • udar: 1,26 [0,73; 2,18], p=ns; • zgon CV: 0,90 [0,57; 1,42], p=ns; • niewydolność serca: 0,72 [0,46; 1,13], p=ns; • zgon niezależnie od przyczyny: 0,88 [0,67; 1,15], p=ns; • nerkowy złożony punkt końcowy (podwojenie stężenia kreatyniny w osoczu, terapia nerkozastępcza, zgon z przyczyn nerkowych): 0,70 [0,46; 1,07], p=ns; • nerkowe ZN: DERIVE: 0,50 [0,05; 5,49], p=ns; • ostre uszkodzenie nerek: 0,17 [0,01; 4,06], p=ns; 	Obecnie dostępne dane sugerują, że pomimo jedynie niewielkiego zmniejszenia stężenia HbA1c, inhibitory SGLT2 zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych i nerkowych u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, bez wyraźnych dowodów wskazujących na dodatkowe obawy dotyczące bezpieczeństwa. Nie przedstawiono szczegółowych wniosków dla dapagliflozyny.

Badanie	Przeszukane bazy danych, data odcięcia	Strategia / ≥ 2 autorów/opisane etapy selekcji badań	Włączone badania	Wyniki	Wnioski autorów
				<ul style="list-style-type: none"> • infekcja dróg moczowych: DERIVE: 0,67 [0,19; 2,33], p=ns; • infekcja narządów płciowych: DERIVE: 1,51 [0,26; 8,91], p=ns; • hipowolemia: DERIVE: 7,04 [0,37; 135,27], p=ns; Kohan 2014: 1,90 [0,74; 4,91], p=ns. 	

* wyniki przedstawione w pełnej populacji chorych w badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF, niezależnie od współwystępowania przewlekłej choroby nerek;
 ** złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. *major adverse cardiac events*) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny.

4.1.1 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską i krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR 2, co spowodowane było głównie nieprzedstawieniem listy badań wykluczonych z przeglądu oraz brakami w innych domenach, m.in. brakiem przedstawienia kryteriów wyboru badań.

Szczegółową ocenę badań wtórnych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Li 2021	Lo 2018	Menne 2019	Qju 2021a	Qju 2021b	Salah 2021	Toyama 2019
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiekolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak	tak	tak	częściowo tak	tak	tak	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	bd	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	tak	tak	tak	bd	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak	tak	częściowo tak	częściowo tak	nie	częściowo tak	częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie	tak	tak	nie	nie	nie	nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak	nie	nie	tak	tak	tak	nie

Ocena jakości badań wtórnych	Li 2021	Lo 2018	Menne 2019	Qju 2021a	Qju 2021b	Salah 2021	Toyama 2019
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak	tak	nie	tak	tak	tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	tak*	nie	tak	tak	nie	nie	tak*
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Ogólna ocena	niska	niska	niska	niska	krytyczni e niska	krytyczni e niska	krytyczni e niska

* nie przeprowadzono testów z powodu zbyt małej liczby badań włączonych do metaanaliz.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych takich jak: zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy uwzględnieniu że dapagliflozyna dodawana będzie do aktualnego leczenia).

Przy pomocy zastosowanych strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych (patrz rozdz. 8) oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM²⁰/PRISMA²¹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono poniżej (Rys. 1).

Do 3 listopada 2021 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego badań pierwotnych zakwalifikowano 1 randomizowane badanie kliniczne: DAPA-CKD (13 publikacji pełnotekstowych i 12 abstraktów).

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych: DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND.

Wyniki badań DECLARE-TIMI 58 (przeprowadzonego w populacji chorych z cukrzycą typu 2) oraz DAPA-HF (przeprowadzonego w populacji chorych z niewydolnością serca) przedstawiono w zakresie nerkowych punktów końcowych oraz w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² i eGFR ≥90 ml/min/1,73 m² w badaniu DECLARE-TIMI 58 oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ≥60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-HF).

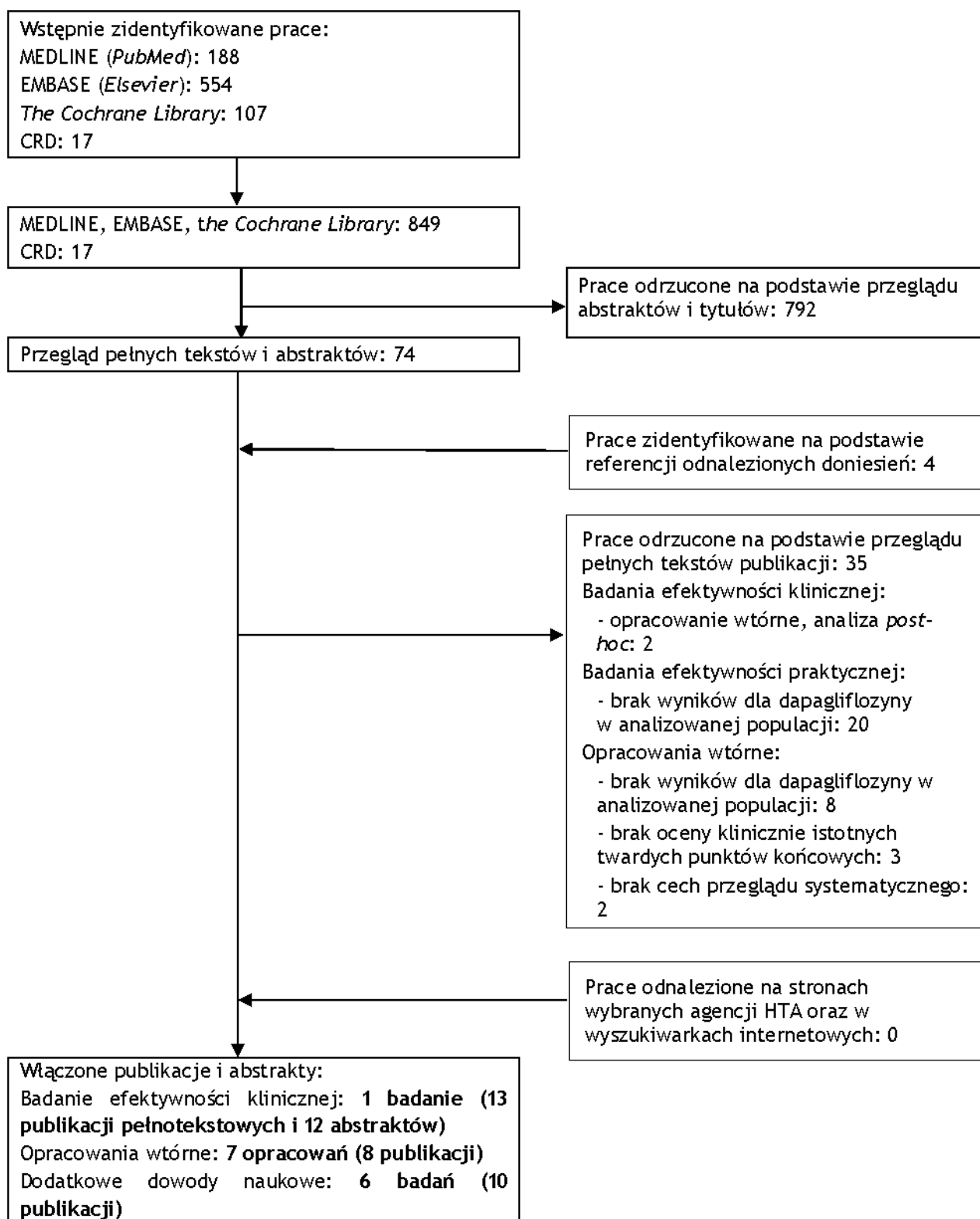
Szczegółową charakterystykę i wyniki badań włączonych do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w rozdz. 7.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.5.

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (diagram QUOROM²⁰/PRISMA²¹).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD: DAPA + terapia podstawowa vs PLA + terapia podstawowa).

Badanie **DAPA-CKD**²² to międzynarodowe, wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia chorych przedstawiono w rozdz. 4.2.3.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥200 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR >5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

W związku z powyższym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych (rozdz. 5.1 i 6.1) oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych odpowiadającej charakterystyce pacjentów z wniosku refundacyjnego (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane (rozdz. 5.2 i 6.2).

Chorych randomizowano do grup dapagliflozyny w dawce 10 mg/d lub placebo. Randomizacja była stratyfikowana pod kątem współistnienia cukrzycy typu 2 (tak vs nie) i poziomu ACR (≤1000 mg/g vs >1000 mg/g).

Badanie przeprowadzono w 386 ośrodkach w 21 krajach (w tym w Polsce), w okresie od 2 lutego 2017 do 12 czerwca 2020 roku. Po regularnym spotkaniu przeglądownym w dniu 26 marca 2020 r. niezależny komitet monitorujący dane zalecił przerwanie badania z powodu wyraźnej skuteczności na podstawie 408 pierwszorzędowych zdarzeń końcowych. Kierownictwo badania zaakceptowało zalecenie i wybrało 3 kwietnia 2020 r. jako datę graniczną dla wszystkich analiz skuteczności.

Do badania włączono łącznie 4 304 chorych (2 152 w grupie dapagliflozyny i 2 152 w grupie placebo). Mediana okresu obserwacji wynosiła 2,4 roku (przedział międzykwartylowy: 2,0-2,7). Charakterystykę chorych włączonych do badania przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.2.4.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Charakterystykę badań włączonych do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
DAPA vs PLA							
DAPA-CKD	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	386 ośrodków w 21 krajach, w tym w Polsce	4 304*	mediana obserwacji 2,4 roku	dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 200-5000 mg/g (22,6-565 mg/mmol)	<ul style="list-style-type: none"> DAPA 10 mg/d: 2 152 PLA: 2 152

* Początkowo do badania randomizowano 4 094 chorych. Z powodu opóźnień regulacyjnych rejestracja w Chinach rozpoczęła się dopiero w grudniu 2019 r., po czym do marca 2020 r. randomizowano dodatkowo 210 uczestników z Chin.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DAPA vs PLA						
DAPA-CKD	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca.	Tak*	H (domyślnie): <i>superiority</i>	Tak

* ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹⁸ oraz zgodnie ze skalą Cochrane.¹⁹

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie DAPA-CKD charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania DAPA-CKD włączonego do analizy charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen, z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie”, w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane. W dostępnych publikacjach nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu zgodnie z protokołem, jednak należy zaznaczyć, że wciąż publikowane są nowe artykuły opisujące brakujące wyniki.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMIT.^{18,23}

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMIT
DAPA-CKD	2*	2	1	5	IIA

*randomizacja blokowa, stratyfikowana; interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej.

Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.¹⁹

Badanie	DAPA-CKD	Komentarz (DAPA-CKD)
Randomizacja	niskie	Randomizacja blokowa, stratyfikowana.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów).
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Wszystkie punkty końcowe oceniane były oceniane przez zaślepiiony niezależny komitet.*
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	nieznane	W dostępnych publikacjach nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu zgodnie z protokołem, jednak należy zaznaczyć, że wciąż publikowane są nowe artykuły opisujące brakujące wyniki.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu systematycznego.

* z wyjątkiem $\geq 50\%$ redukcji eGFR i utrzymującego się eGFR < 15 ml/min/1,73 m², co zostało ocenione przez laboratorium centralne.

Legenda patrz aneks 14.2.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DAPA-CKD	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; eGFR ≥ 25 i ≤ 75 ml/min/1,73 m²; ACR ≥ 200 i ≤ 5000 mg/g; stabilna i maksymalna tolerowana dawka ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. 	<ul style="list-style-type: none"> cukrzyca typu 1; autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna policystyczna choroba nerek, toczniowe zapalenie nerek lub zapalenie naczyń związane z ANCA; terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna immunoterapia w przypadku pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; zastoinowa niewydolność serca klasy IV według <i>New York Heart Association</i>; zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar lub przemijający napad niedokrwienny w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórna interwencja wieńcowa lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; dowolny stan kliniczny poza obszarem badania nerek i układu sercowo-naczyniowego

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		<ul style="list-style-type: none"> o przewidywanej długości życia <2 lat na podstawie oceny klinicznej badacza; zaburzenia czynności wątroby [transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa >3-krotność górnej granicy normy (GGN) lub całkowita bilirubina >2-krotność GGN w momencie włączenia do badania].

ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny; ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; ANCA - przeciwciała cytoplazmatyczne antyneutrofilowe (ang. *antineutrophil cytoplasmic antibody*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego.

4.2.4 Charakterystyka populacji

4.2.4.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD

Do badania DAPA-CKD włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. Pacjentów randomizowano odpowiednio do grup dapagliflozyny i placebo.

Średnia wieku pacjentów w badaniu wynosiła 61,8 roku (SD=12,1), natomiast 1425 uczestników (33,1%) stanowiły kobiety. Średnie eGFR wynosiło 43,1 ml/min/1,73 m² (SD=12,4), zaś mediana ACR - 949 mg/g.

67,5% spośród uczestników badania miało rozpoznaną cukrzycę typu 2, 37% - chorobę sercowo-naczyniową, natomiast 11% - niewydolność serca.

Proces randomizacji w badaniu DAPA-CKD był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej włączonego badania klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Chorzy w badaniu DAPA-CKD przed rozpoczęciem badania stosowali m.in. następujące leki:

- ACEI - 31% chorych;
- ARB - 67% chorych;
- diuretyki - 44% chorych;
- statyny - 65% chorych.

Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do badania DAPA-CKD przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Charakterystyka pacjentów w badaniu DAPA-CKD (populacja całkowita).

Charakterystyka	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N=2 152)	PLA (N=2 152)
Wiek, lata, średnia (SD)	61,8 (12,1)	61,9 (12,1)
Kobiety, n (%)	709 (32,9)	716 (33,3)

Charakterystyka	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N= 2 152)	PLA (N=2 152)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	81,5 (20,1)	82,0 (20,9)
BMI, kg/m ² , średnia (SD)	29,4 (6,0)	29,6 (6,3)
Palacze, n (%)	283 (13,2)	301 (14,0)
Stężenie hemoglobiny, g/l, średnia (SD)	128,6 (18,1)	127,9 (18,0)
Stężenie potasu w surowicy, mEq/l, średnia (SD)	4,6 (0,5)	4,6 (0,6)
Rasa,* n (%)		
Biała	1124 (52,2)	1166 (54,2)
Afroamerykańska	104 (4,8)	87 (4,0)
Azjatycka	749 (34,8)	718 (33,4)
Inna	175 (8,1)	181 (8,4)
Ciśnienie krwi, mmHg, średnia (SD)		
Skurczowe	136,7 (17,5)	137,4 (17,3)
Rozkurczowe	77,5 (10,7)	77,5 (10,3)
eGFR, ml/min/1,73 m²		
Średnia (SD)	43,2 (12,3)	43,0 (12,4)
≥60, n (%)	234 (10,9)	220 (10,2)
45 do <60, n (%)	646 (30,0)	682 (31,7)
30 do <45, n (%)	979 (45,5)	919 (42,7)
<30, n (%)	128,6 (18,1)	127,9 (18,0)
ACR, mg/g		
Mediana (przedział międzykwartyłowy)	965 (472-1903)	934 (482-1868)
>1000, n (%)	1048 (48,7)	1031 (47,9)
Historia medyczna, n (%)		
Cukrzyca typu 2	1455 (67,6)	1451 (67,4)
Choroba sercowo-naczyniowa**	813 (37,8)	797 (37,0)
Niewydolność serca	235 (10,9)	233 (10,8)
Wcześniej stosowane leczenie, n (%)		
ACEI	673 (31,3)	681 (31,6)
ARB	1444 (67,1)	1426 (66,3)
Diuretyki	928 (43,1)	954 (44,3)
Statyny	1395 (64,8)	1399 (65,0)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); BMI - wskaźnik masy ciała; eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

* rasa była raportowana przez badaczy, określenie „inne” obejmuje m.in. rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, Indian amerykańskich lub rdzennych mieszkańców Alaski;

** choroba sercowo-naczyniowa została zdefiniowana jako historia choroby tętnic obwodowych, dławicy piersiowej, zawału mięśnia sercowego, przeszskórnej interwencji wieńcowej, pomostowania

tętnic wieńcowych, niewydolności serca, choroby zastawkowej serca, tętniaka aorty brzusznej, migotania przedsionków, trzepotania przedsionków, udaru niedokrwinnego, przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru krwotocznego, zwężenia tętnicy szyjnej, wszczepienia rozrusznika serca, stentu naczyniowego, zwężenia tętnicy wieńcowej, arytmii komorowej, wszczepialnego kardiowertera - defibrylatora, rewaskularyzacji niekoronarnej lub amputacji chirurgicznej.

4.2.4.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane

Charakterystyka subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² była zbliżona do populacji całkowitej z badania DAPA-CKD, przy czym byli to pacjenci w bardziej zaawansowanym stadium choroby (większy odsetek chorych w stadium 3a i 3b w porównaniu do populacji całkowitej).

Tab. 17. Charakterystyka subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-CKD (dane nieopublikowane).

Parametr	Wartości, średnia (SE)	Źródło
Wiek (lata)	████████	badanie DAPA-CKD
Kobiety	████████	
BMI (kg/m ²)	████████	
Rasa: biała	████████	
Rasa: czarna	████████	
Rasa: inna	████████	
Palacze	████████	
Charakterystyka kliniczna		
PChN 1	████████	badanie DAPA-CKD
PChN 2	████████	
PChN 3a	████████	
PChN 3b	████████	
PChN 4	████████	
PChN 5 (przed RRT)	████████	
Dializa	████████	
Przeszczep	████████	
ACR: 30-300 mg/g	████████	
ACR: ≥ 300 mg/g	████████	

Parametr	Wartości, średnia (SE)	Źródło
Cukrzyca typu 2	████████	
KZN	████████	
ACEI	████████	
ARB	████████	
MRA	████████	
Diuretyki	████████	
Potas	████████	
Ciśnienie skurczowe	████████	
Hemoglobina	████████	
Dane z wywiadu		
Niewydolność serca	████████	badanie DAPA-CKD
Zawał serca	████████	
Udar	████████	

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

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu klinicznym włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DAPA-CKD [^]	<ul style="list-style-type: none"> złożony nerkowy punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek* lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych 	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek (utrzymujący się eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub konieczność przewlekłej dializy lub przeszczep nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych; hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; zgon niezależnie od przyczyny; <p>Eksploracyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> którakolwiek ze składowych złożonych punktów końcowych;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: przewlekła dializa, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych; • $\geq 40\%$ redukcja eGFR; • $\geq 30\%$ redukcja eGFR; • zmiana eGFR; • odsetek pacjentów z eGFR > 40 ml/min/1,73 m² na początku badania, którzy osiągnęli stadium 4 PChN; • zmiana ACR; • stężenie potasu w surowicy $> 6,0$ mmol/l, $> 5,5$ mmol/l, $< 3,5$ mmol/l lub $< 3,0$ mmol/l; • podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z ostatnim pomiarem przez laboratorium centralne); • odsetek pacjentów bez cukrzycy na początku badania, z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w trakcie badania; • zmiana HbA1c; • złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • hospitalizacja z powodu HF; • zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem; • udar zakończony lub niezakończony zgonem; • jakość życia (EQ-5D-5L); • zdarzenia niepożądane.

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*);

^ na podstawie publikacji Heerspink 2020b²⁴;

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

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

28-dniowy przedział czasowy jest uwzględniony w definicji punktu końcowego ESRD, aby uniknąć błędnej klasyfikacji ostrego uszkodzenia nerek (AKI) jako ESRD. Jeśli dializa została przerwana przed dniem 28. z powodu zgonu, nieżyteczności lub decyzji pacjenta o przerwaniu dializy, wówczas komitet decydował, czy potrzeba dializy była przewlekła i spełnia kryteria ESRD.

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia/badania

Przyczyny przerwania leczenia w badaniu DAPA-CKD oraz przyczyny przerwania badania przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 19. Przyczyny przerwania leczenia w badaniu DAPA-CKD.

Grupa	Populacja PTT, N	Przerwani e leczenia, n (%)	Przyczyny przerwania leczenia, n (%)				
			Decyzja pacjenta	Zdarzenia niepożądane	Poważne odstępstwa od protokołu	Rozwinięcie specyficznych kryteriów wykluczenia	Inne
DAPA	2 149*	274 (13)	142 (7)	118 (5)	1 (<1)	0 (0)	13 (1)
PLA	2 149*	309 (14)	160 (7)	123 (6)	3 (<1)	3 (<1)	20 (1)

* 3 chorych w każdej z grup nie otrzymało leczenia.

Tab. 20. Przyczyny przerwania badania DAPA-CKD.

Grupa	Populacja PTT, N	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania, n (%)	
			Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji
DAPA	2 152	10 (<1)	8 (<1)	2 (<1)
PLA	2 152	5 (<1)	3 (<1)	2 (<1)

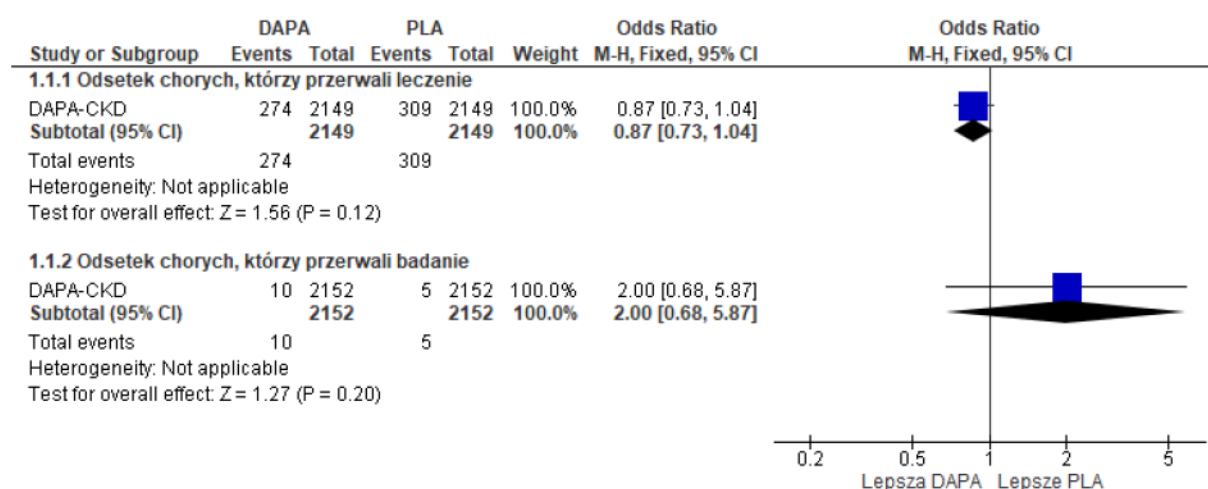
Odsetki chorych przerywających leczenie w grupach dapagliflozyny i placebo były porównywalne (OR=0,87 [95%CI: 0,73; 1,04], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,004], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Obserwowano zbliżone częstości przerywania badania w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=2,00 [95%CI: 0,68; 5,87], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

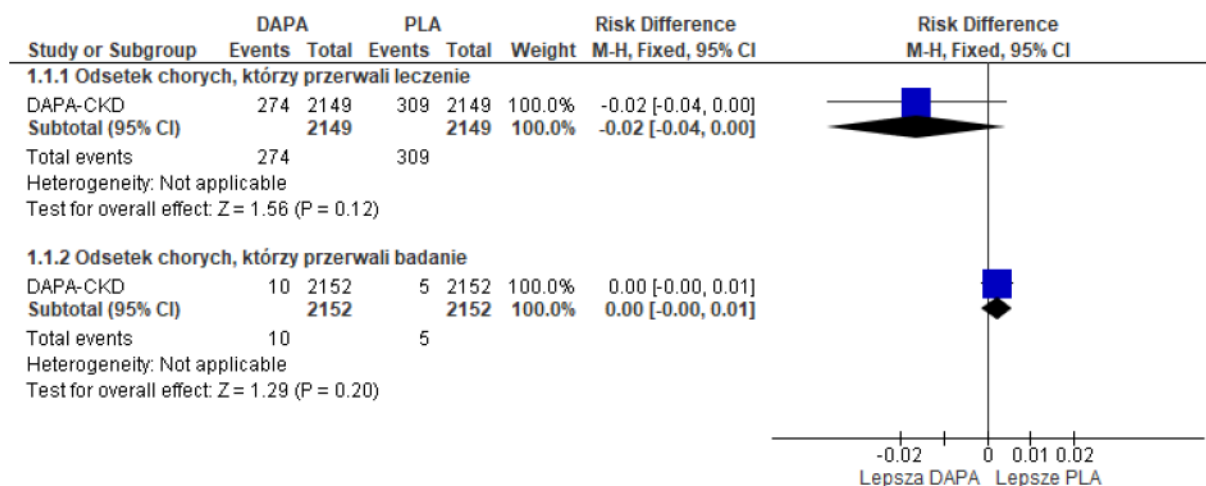
Tab. 21. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie DAPA-CKD.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Przerwanie leczenia	2152/2152	0,87 [0,73; 1,04]	ns	-0,02 [-0,04; 0,004]	ns	na
Przerwanie badania	2152/2152	2,00 [0,68; 5,87]	ns	0,002 [-0,001; 0,01]	ns	na

Rys. 2. Chorzy, którzy przegrali leczenie/badanie DAPA-CKD (OR).



Rys. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie DAPA-CKD (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu w celu odnalezienia zakończonych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: „dapagliflozin and chronic kidney disease”.

Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 03.11.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT03036150	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)	Badanie DAPA-CKD włączone do przeglądu
NCT03190694	A Study to Assess the Renoprotective Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Non-Diabetic Patients With Proteinuria: a Randomized Double Blind 6-Weeks Cross-Over Trial (DIAMOND)	Badanie DIAMOND włączone do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych
Pozostałe badania		
NCT04595370	A Phase 2b, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Oral AZD9977 and Dapagliflozin Treatment in Patients With Heart Failure With Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) Below 55% and Chronic Kidney Disease (MIRACLE)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
NCT04724837	A Phase 2b Multicentre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Dose-Ranging Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Zibotentan and Dapagliflozin in Patients With Chronic Kidney Disease With Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Between 20 and 60 mL/Min/1.73 m ² (ZENITH-CKD)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
NCT04794517	Evaluating the Short-term Renal and Systemic Effects of Dapagliflozin in Non-diabetic Patients With Stage IV CKD at Risk of ESKD Because of Severe Renal Insufficiency and Persistent Proteinuria: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Cross-over Study (ADAPT)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
NCT04764097	A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Determine the Effect of Dapagliflozin 10mg Once Daily on Cardiovascular Outcomes in Haemodialysis for Patients With End Stage Renal Disease (ESRD) (DECODED)	Chorzy ze schyłkową chorobą nerek, brak wyników badania

Tab. 23. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 03.11.2021 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2016-003896-24	A Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on Renal Outcomes and Cardiovascular Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)	Badanie DAPA-CKD włączone do przeglądu
2015-002676-24	An exploratory Phase II/III, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel design study to evaluate the efficacy, safety and pharmacodynamics of dapagliflozin and dapagliflozin in combination with saxagliptin in CKD3 patients with type 2 diabetes mellitus and albuminuria treated with ACEI or ARB (DELIGHT)	Badanie DELIGHT włączone do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych
2017-001090-16	A Study to Assess the Renoprotective Effects of the SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin in Non-Diabetic Patients With Proteinuria: a Randomized Double Blind 6-Weeks Cross-Over Trial (DIAMOND)	Badanie DIAMOND włączone do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych
Pozostałe badania		
2014-000157-37	A study to assess the anti-albuminuric effects and variability in response to dapagliflozin in subjects with type 2 diabetes	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania, chorzy z cukrzycą typu 2 i albuminurią 100-3500 mg/g
2016-002961-79	An Open Label, Phase IV, Mechanistic, Three-Arm Study to Evaluate the Natriuretic Effect of 2-Week Dapagliflozin treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Either Preserved or Impaired Renal Function and Non Diabetics with Impaired Renal Function (DAPASALT)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
2017-004641-25	Rotation for Optimal Targeting of Albuminuria and Treatment Evaluation (ROTATE-3)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
2020-002263-54	A Phase 2b Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Centre, Dose-Ranging Study of AZD5718 in Participants with Proteinuric Chronic Kidney Disease (FLAIR)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania
2020-003126-23	A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, study to evaluate efficacy, safety and tolerability of oral AZD9977 and dapagliflozin treatment in patients with heart failure with left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% and chronic kidney disease (MIRACLE)	Brak oceny twardych punktów końcowych, brak wyników badania

5 Analiza skuteczności

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- $eGFR < 15$ ml/min/1,73 m²;
- długoterminowa dializoterapia;
- przeszczep nerki;
- przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia;
- zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
- zgon niezależnie od przyczyny;
- nagłe pogorszenie czynności nerek;
- regresja i progresja wskaźnika ACR;
- zmiana eGFR;
- zmiana wskaźnika ACR;
- zmiana ciśnienia krwi.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2, dodatkowo cukrzyca typu 2 występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD. W związku z tym, oprócz analiz w populacji całkowitej z badania, pokazano również porównania w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2, celem wykazania skuteczności leku również u chorych bez cukrzycy.

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych 4 304 pacjentów randomizowanych. W ramach analizy skuteczności nie analizowano wyników w wybranych subpopulacjach chorych przedstawionych w publikacjach McMurray 2021 (chorzy z chorobą sercowo-naczyniową i bez), Wheeler 2021 (chorzy z nefropatią IgA), Persson 2021 (subpopulacje w zależności od wyjściowego poziomu glukozy: normalny, stan

przedcukrzycowy, cukrzyca), Chertow 2021 (chorzy w stadium 4 z eGFR <30 ml/min/1,73 m²), McMurray 2021 (chorzy z niewydolnością serca) włączonych do przeglądu.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA (N=2 152)		PLA (N=2 152)		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: ≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	197 (9,2)	4,6	312 (14,5)	7,5	0,61 [0,51; 0,72]	<0,001
≥50% redukcja eGFR	112 (5,2)	2,6	201 (9,3)	4,8	0,53 [0,42; 0,67]	<0,05
Schyłkowa niewydolność nerek	109 (5,1)	2,5	161 (7,5)	3,8	0,64 [0,50; 0,82]	<0,05
eGFR<15 ml/min/1,73 m ²	84 (3,9)	1,9	120 (5,6)	2,8	0,67 [0,51; 0,88]	<0,05
Długoterminowa dializoterapia	68 (3,2)	1,5	99 (4,6)	2,2	0,66 [0,48; 0,90]	<0,05
Przeszczep nerki	3 (0,1)	0,1	8 (0,4)	0,2	-	-
Przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia	69 (3,2)	-	100 (4,6)	-	0,66 [0,49; 0,90]	<0,05
Zgon z przyczyn nerkowych	2 (0,1)	<0,1	6 (0,3)	0,1	0,35 [0,07; 1,73]	ns
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych*	65 (3,0)	1,4	80 (3,7)	1,7	0,81 [0,58; 1,12]	ns
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych**	41 (1,9)	0,9	50 (2,3)	1,1	0,82 [0,54; 1,24]	ns
- nagły zgon z przyczyn sercowych	24 (1,1)	0,5	27 (1,3)	0,6	0,89 [0,52; 1,55]	ns
- niewydolność serca	3 (0,1)	0,1	11 (0,5)	0,2	0,27 [0,08; 0,98]	<0,05
- ostry zawał mięśnia sercowego	6 (0,3)	0,1	5 (0,2)	0,1	1,21 [0,37; 3,96]	ns
- udar	5 (0,2)	0,1	5 (0,2)	0,1	1,00 [0,29; 3,47]	ns
- inne przyczyny sercowo-naczyniowe***	3 (0,1)	-	2 (0,1)	-	-	-
- nieokreślona przyczyna [#]	24 (1,1)	0,5	30 (1,4)	0,6	0,80 [0,47; 1,38]	ns
Drugorzędowe punkty końcowe						
≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	142 (6,6)	3,3	243 (11,3)	5,8	0,56 [0,45; 0,68]	<0,001
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	100 (4,6)	2,2	138 (6,4)	3,0	0,71 [0,55; 0,92]	0,009

Punkt końcowy	DAPA (N=2 152)		PLA (N=2 152)		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	36 (1,7)	0,8	66 (3,1)	1,4	0,54 [0,36; 0,82]	0,003
- infekcja, w tym sepsa	18 (0,8)	0,4	28 (1,3)	0,6	0,64 [0,36; 1,16]	ns
- nowotwór	8 (0,4)	0,2	19 (0,9)	0,4	0,42 [0,19; 0,97]	<0,05
- niewydolność oddechowa	3 (0,1)	-	1 (0,0)	-	-	-
- żołądkowo-jelitowe	2 (0,1)	-	2 (0,1)	-	-	-
- wątrobowo-żółciowe	0 (0,0)	-	3 (0,1)	-	-	-
- krwotok (inny niż CV/udar)	0 (0,0)	-	4 (0,2)	-	-	-
- uraz	3 (0,1)	-	1 (0,0)	-	-	-
- inne nie-CV***	0 (0,0)	-	2 (0,0)	-	-	-
Zgon niezależnie od przyczyny	101 (4,7)	2,2	146 (6,8)	3,1	0,69 [0,53; 0,88]	0,004
Nagle pogorszenie czynności nerek ^{###}	63 (2,9)	1,4	91 (4,2)	2,0	0,68 [0,49; 0,94]	0,02
Regresja do ACR <300 mg/g	638/1913 (33,4)	33,4	424/1947 (21,8)	21,8	1,81 [1,60; 2,05]	<0,05
- chorzy z cukrzycą typu 2	464/1288 ()	36,0	282/1310 ()	21,5	2,06 [1,78; 2,39]	<0,05
- chorzy bez cukrzycy typu 2	174/625 ()	27,8	142/637 ()	22,3	1,33 [1,07; 1,66]	<0,05
Progresja do ACR ≥3000 mg/g	95/1909 (5,0)	5,0	215/1911 (11,3)	11,3	0,41 [0,32; 0,52]	<0,05
- chorzy z cukrzycą typu 2	71/1251 ()	5,7	169/1251 ()	13,5	0,39 [0,29; 0,51]	<0,05
- chorzy bez cukrzycy typu 2	24/658 ()	3,6	46/660 ()	7,0	0,50 [0,30; 0,82]	<0,05

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; CV - sercowo-naczyniowy; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; HF - niewydolność serca.

* w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); ** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych; *** w tym zdarzenia z udziałem 1 pacjenta; # w publikacji Heerspink 2020 założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV; ### co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana].

5.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD

5.1.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV

W badaniu DAPA-CKD wykazano 39% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,61 [95%CI: 0,51; 0,72], $p < 0,001$).

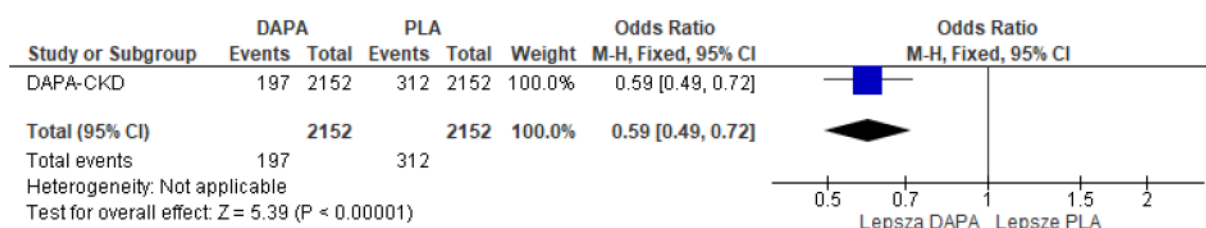
Pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (OR=0,59 [95%CI: 0,49; 0,72], $p < 0,00001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], $p < 0,00001$; NNT_{2,4 roku}=19 [95%CI: 14; 30]).

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV.

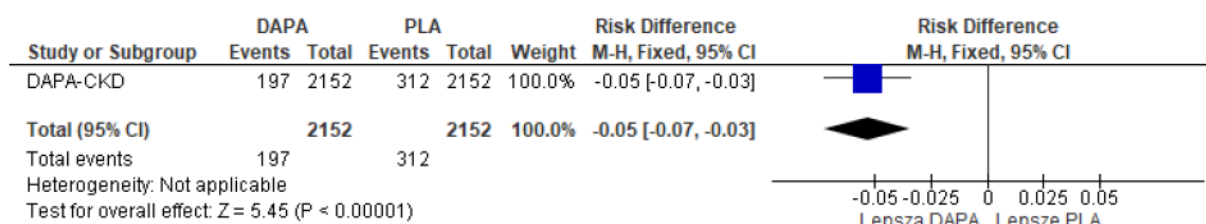
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	2152 / 2152	0,61 [0,51; 0,72], $p < 0,001$	0,59 [0,49; 0,72]	$< 0,00001$	-0,05 [-0,07; -0,03]	$< 0,00001$	19 [14; 30]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy.

Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR).

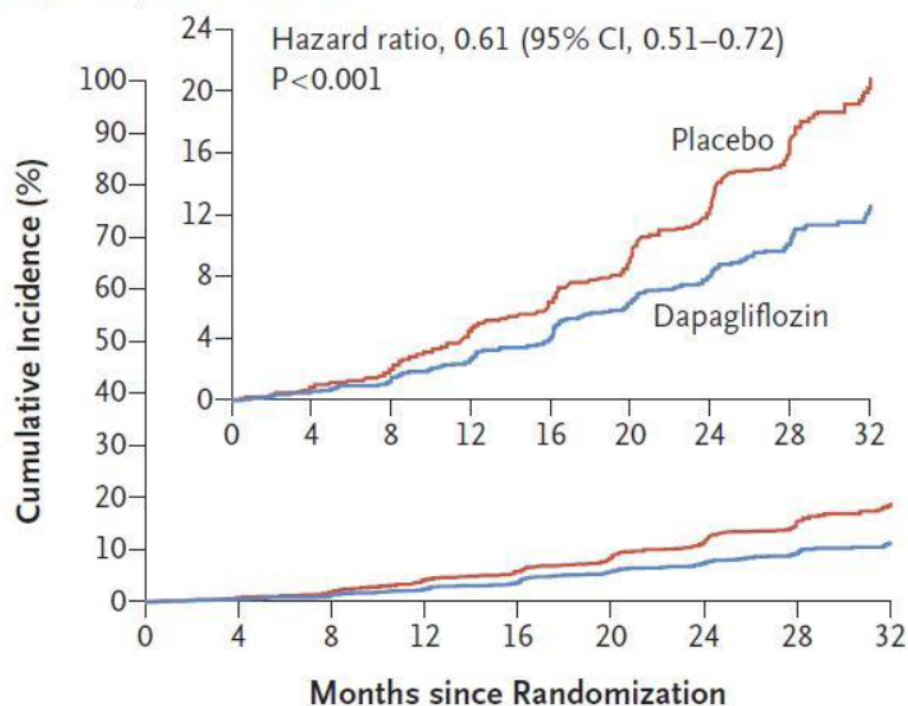


Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD).



Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (HR).²²

A Primary Composite Outcome



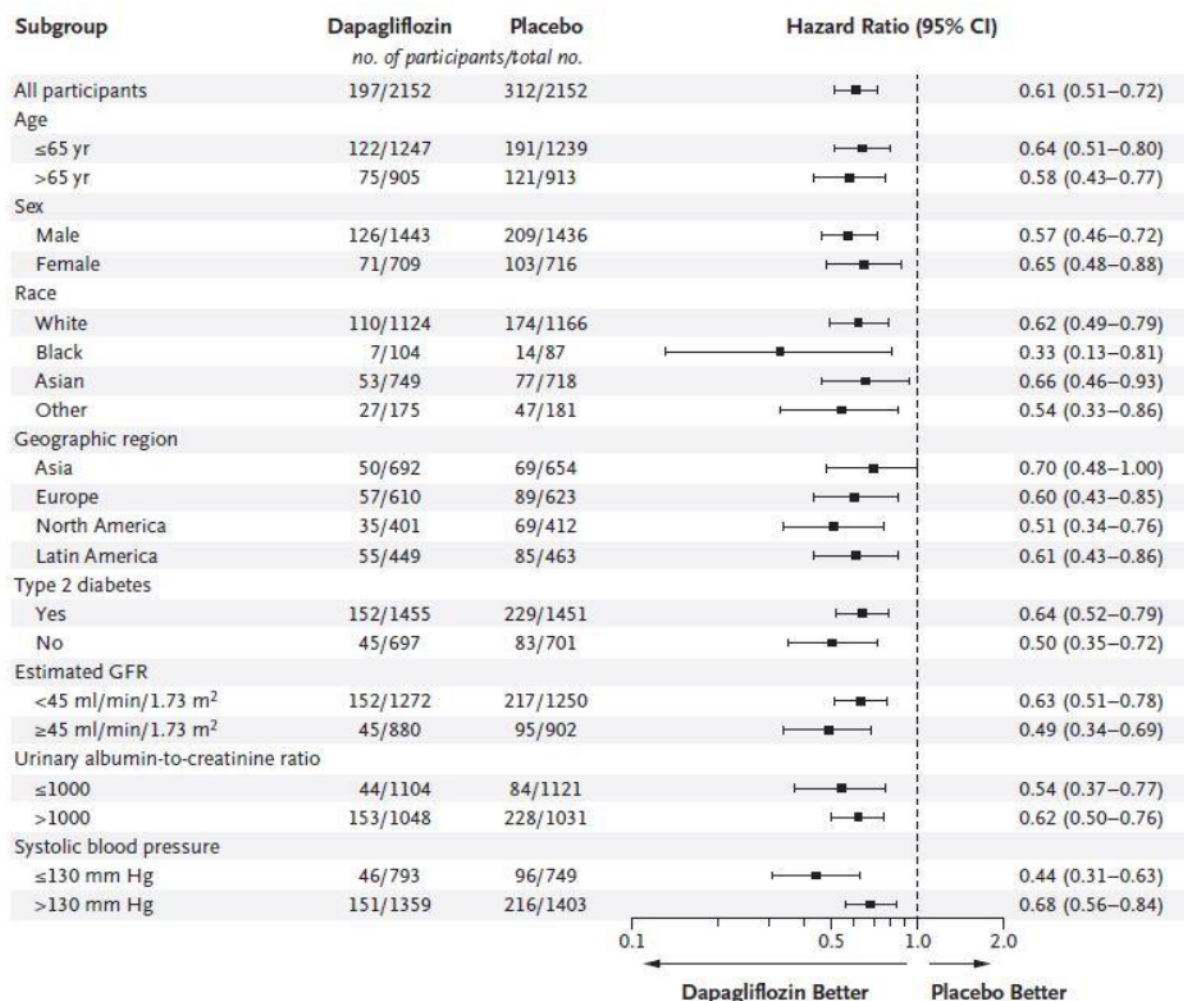
No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,64 [95% CI: 0,52; 0,79]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,50 [95% CI: 0,35; 0,72]).

Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV, analiza podgrup (HR).²²



Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń na 100 pacjento-lat zdefiniowanych w ramach pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV) niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,03 [95%CI: -0,10; 0,04], p=ns; IRR=0,61 [95%CI: 0,19; 1,96], p=ns).

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	4,6	7,5	-0,03 (0,03) [-0,10; 0,04]	ns	0,61 (0,59) [0,19; 1,96]	ns

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy; * założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.2 $\geq 50\%$ redukcja eGFR

Stosowanie dapagliflozyny w badaniu DAPA-CKD związane było z 47% zmniejszeniem ryzyka $\geq 50\%$ redukcji eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,67], $p < 0,05$).

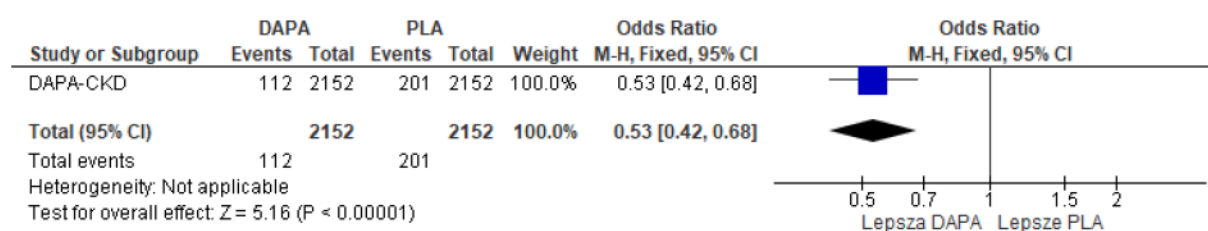
Obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja eGFR, w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,68], $p < 0,00001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,03], $p < 0,00001$; NNT_{2,4 roku}=25 [95%CI: 18; 39]).

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR	2152/2152	0,53 [0,42; 0,67], $< 0,05$	0,53 [0,42; 0,68]	$< 0,00001$	-0,04 [-0,06; -0,03]	$< 0,00001$	25 [18; 39]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR).



Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD).



Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie $\geq 50\%$ redukcji eGFR, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,55 [95% CI: 0,42; 0,72]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,49 [95% CI: 0,32; 0,75]).

$\geq 50\%$ redukcja eGFR - analiza liczby zdarzeń

U chorych leczonych dapagliflozyną obserwowano mniej zdarzeń $\geq 50\%$ redukcji eGFR na 100 pacjento-lat niż u chorych leczonych placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,02 [95%CI: -0,08; 0,03], $p = ns$; IRR=0,54 [95%CI: 0,12; 2,45], $p = ns$).

Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR	2,6	4,8	-0,02 (0,03) [-0,08; 0,03]	ns	0,54 (0,77) [0,12; 2,45]	ns

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.3 Schyłkowa niewydolność nerek

Wykazano 36% redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (HR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,82], $p < 0,05$). Stosowanie dapagliflozyny związane było również z 33% redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (HR=0,67 [95%CI: 0,51; 0,88], $p < 0,05$), 34% redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,90], $p < 0,05$) oraz 34% redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii (HR=0,66 [95%CI: 0,49; 0,90], $p < 0,05$).

W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo odsetki chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (OR=0,66 [95%CI: 0,51; 0,85], $p = 0,001$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], $p = 0,001$; NNT_{2,4 roku}=42 [95%CI: 26; 104]), eGFR < 15 ml/min/1,73 m² (OR=0,69 [95%CI: 0,52; 0,92], $p = 0,01$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], $p = 0,01$; NNT_{2,4 roku}=60 [95%CI: 34; 248]), długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,93], $p = 0,01$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p = 0,01$; NNT_{2,4 roku} = 70 [95%CI: 39; 348]), przeszczepem nerki (OR=0,37 [95%CI: 0,10; 1,41], $p = ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,001], $p = ns$; NNT_{2,4 roku} = 431 [95%CI: 1444; 188]) oraz przeszczepem nerki lub długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], $p = 0,02$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p = 0,01$; NNT_{2,4 roku}=70 [95%CI: 39; 357]).

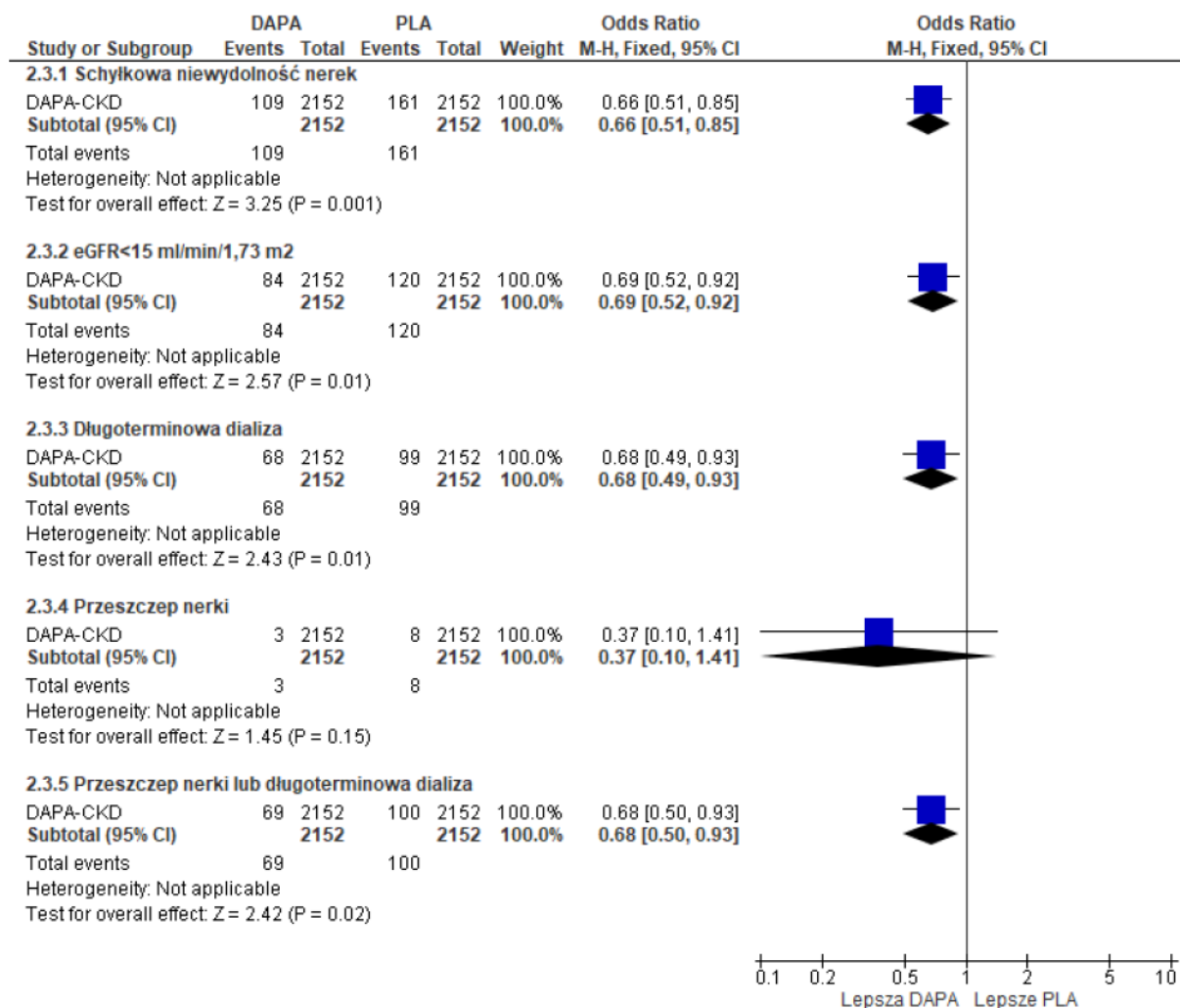
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Schyłkowa niewydolność nerek	2152 / 2152	0,64 [0,50; 0,82], <0,05	0,66 [0,51; 0,85]	0,001	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,001	42 [26; 104]
eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	2152 / 2152	0,67 [0,51; 0,88], <0,05	0,69 [0,52; 0,92]	0,01	-0,02 [-0,03; -0,004]	0,01	60 [34; 248]
Długoterminowa dializoterapia	2152 / 2152	0,66 [0,48; 0,90], <0,05	0,68 [0,49; 0,93]	0,01	-0,01 [-0,03; -0,003]	0,01	70 [39; 348]
Przeszczep nerki	2152 / 2152	-	0,37 [0,10; 1,41]	ns	-0,002 [-0,01; 0,001]	ns	431 [1444; 188]

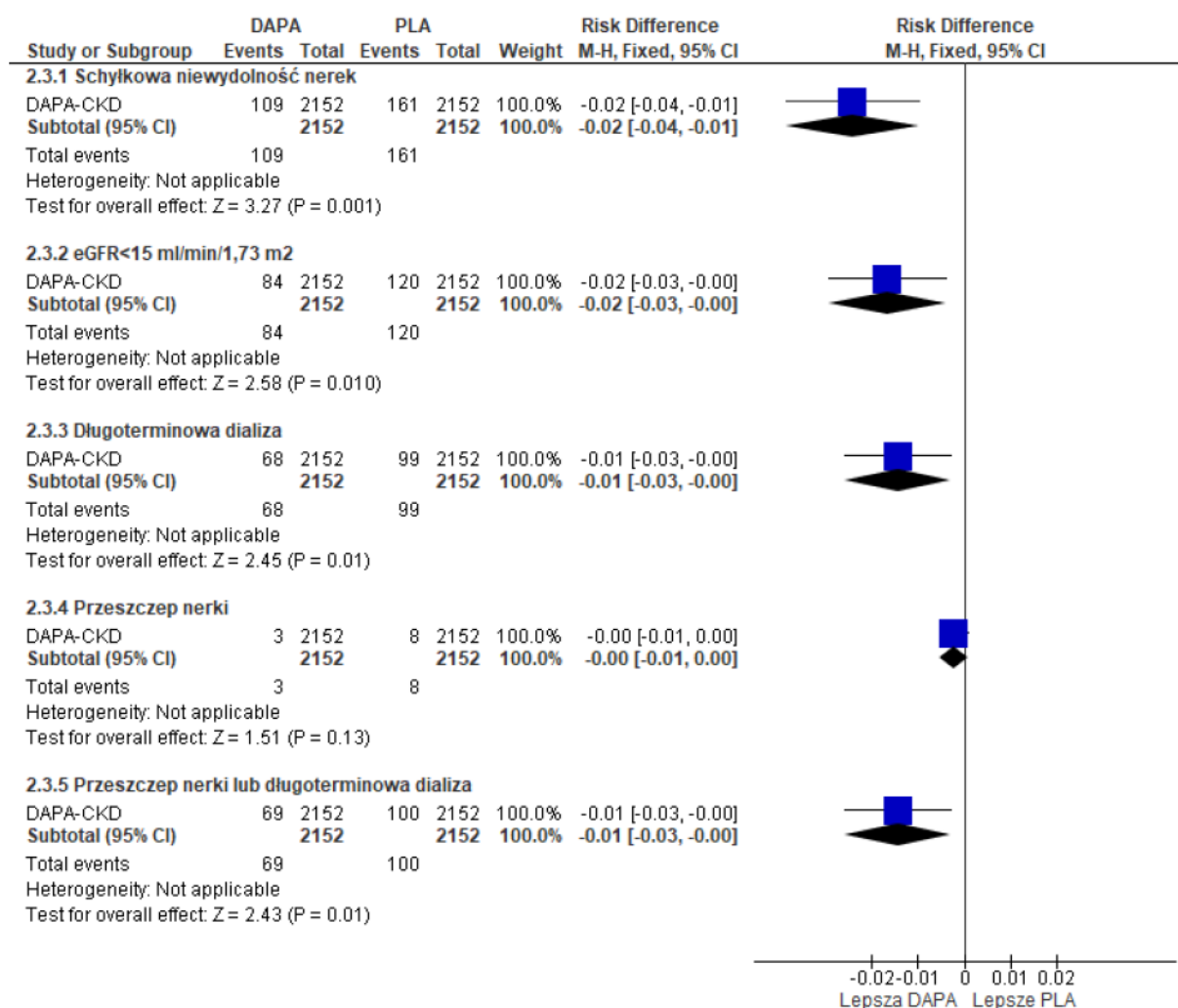
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Przeszczep nerki lub długoterminowa dializoterapia	2152 / 2152	0,66 [0,49; 0,90], <0,05	0,68 [0,50; 0,93]	0,02	-0,01 [-0,03; -0,003]	0,01	70 [39; 357]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR).



Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD).



Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie schyłkowej niewydolności nerek, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek, eGFR <15 ml/min/1,73 m² i przewlekłej dializoterapii w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (odpowiednio: HR=0,69 [95% CI: 0,51; 0,92], HR=0,73 [95% CI: 0,52; 1,03] i HR=0,68 [95% CI: 0,47; 0,98]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (odpowiednio: HR=0,56 [95% CI: 0,36; 0,87], HR=0,56 [95% CI: 0,35; 0,91] i HR=0,62 [95% CI: 0,36; 1,09]).

Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat schyłkowej niewydolności nerek, osiągnięcia eGFR<15 ml/min/1,73 m², długoterminowej dializoterapii oraz przeszczepu nerki były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (schyłkowa niewydolność nerek: IRD=-0,01 [95%CI: -0,06; 0,04], p=ns; IRR=0,66 [95%CI: 0,13; 3,25], p=ns; eGFR<15 ml/min/1,73 m²: IRD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,03], p=ns; IRR=0,68 [95%CI: 0,11; 4,28], p=ns; długoterminowa dializoterapia: IRD=-0,01 [95%CI: -0,04;

0,03], p=ns; IRR=0,68 [95%CI: 0,09; 5,43], p=ns; przeszczep nerki: IRD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; IRR=0,50 [95%CI: 0,0003; 990,06], p=ns).

Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Schyłkowa niewydolność nerek	2,5	3,8	-0,01 (0,03) [-0,06; 0,04]	p=ns	0,66 (0,81) [0,13; 3,25]	p=ns
eGFR<15 ml/min/1,73 m ²	1,9	2,8	-0,01 (0,02) [-0,05; 0,03]	ns	0,68 (0,94) [0,11; 4,28]	ns
Długoterminowa dializoterapia	1,5	2,2	-0,01 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,68 (1,06) [0,09; 5,43]	ns
Przeszczep nerki	0,1	0,2	-0,001 (0,01) [-0,01; 0,01]	ns	0,50 (3,87) [0,0003; 990,06]	ns

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; * założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.4 Zgon z przyczyn nerkowych

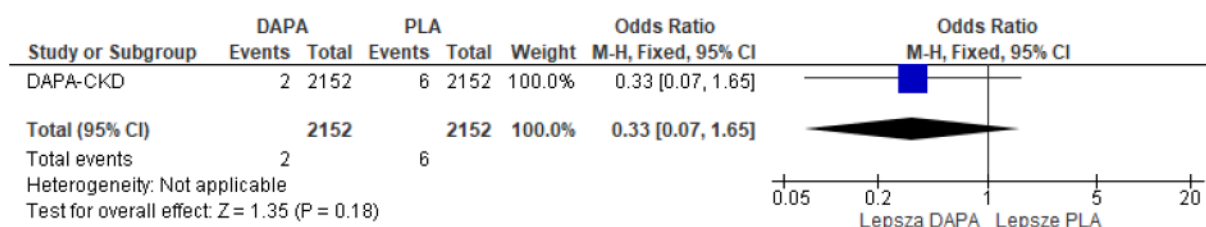
Wykazano 65% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,35 [95%CI: 0,07; 1,73], p=ns).

Częstości występowania zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,33 [95%CI: 0,07; 1,65], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,004; 0,001], p=ns; NNT_{2,4 roku}=na).

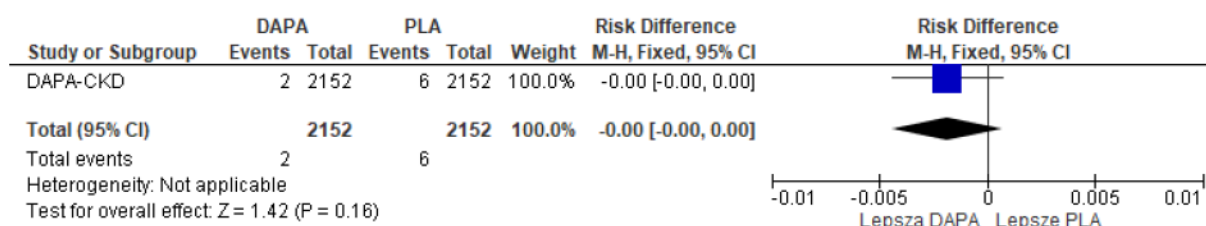
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn nerkowych	2152 / 2152	0,35 [0,07; 1,73], ns	0,33 [0,07; 1,65]	ns	-0,002 [-0,004; 0,001]	ns	na

Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR).



Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD).



Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn nerkowych na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns).

Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn nerkowych	0,0	0,1	-0,001 (0,003) [-0,01; 0,01]	ns	-	-

* założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.5 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wykazano 19% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym zgony z nieokreślonej przyczyny) w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,12], p=ns). W grupie dapagliflozyny obserwowano mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,13], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], p=ns; NNT_{2,4 roku}=na). Podobne wyniki uzyskano przy wykluczeniu zgonów z nieokreślonej przyczyny.

Obserwowano istotną statystycznie 73% redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,98], p<0,05). W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z powodu niewydolności serca (OR=0,27 [95%CI: 0,08; 0,98], p<0,05; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], p<0,05; NNT_{2,4 roku}=269 [95% CI: 141; 3155]).

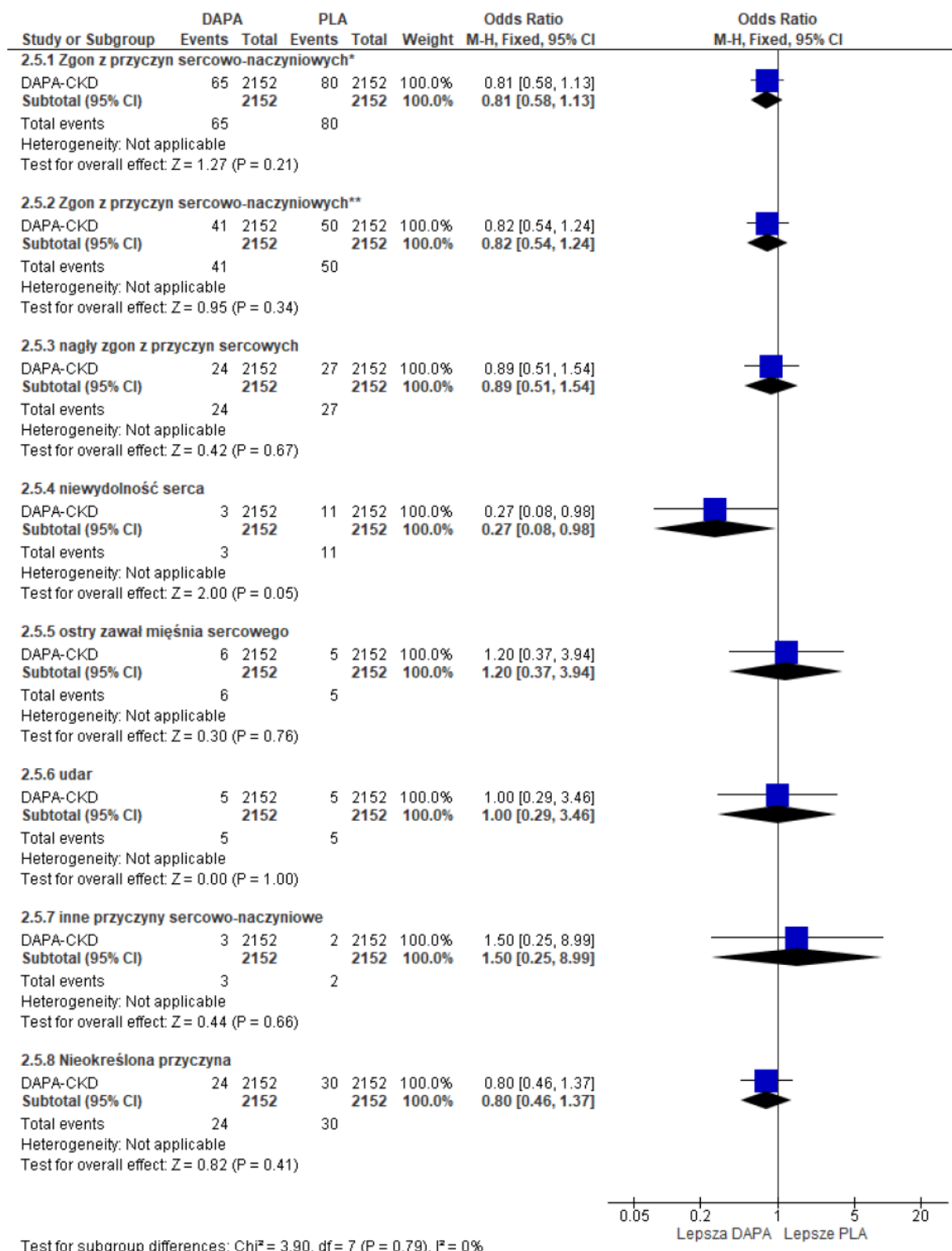
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV*	2152/2152	0,81 [0,58; 1,12], ns	0,81 [0,58; 1,13]	ns	-0;01 [-0;02; 0;004]	ns	na
Zgon z przyczyn CV**	2152/2152	0,82 [0,54; 1,24], ns	0,82 [0,54; 1,24]	ns	-0,004 [-0,01; 0,004]	ns	na

-nagły zgon z przyczyn sercowych	2152/ 2152	0,89 [0,52; 1,55], ns	0,89 [0,51; 1,54]	ns	-0,001 [- 0,01; 0,01]	ns	na
-niewydolność serca	2152/ 2152	0,27 [0,08; 0,98], <0,05	0,27 [0,08; 0,98]	0,05	-0,004 [- 0,01; - 0,0003]	0,03	269 [141; 3155]
-ostry zawał mięśnia sercowego	2152/ 2152	1,21 [0,37; 3,96]	1,20 [0,37; 3,94]	ns	0,0005 [- 0,003; 0,003]	ns	na
-udar	2152/ 2152	1,00 [0,29; 3,47]	1,00 [0,29; 3,46]	ns	0,00 [-0,003; 0,003]	ns	na
-inne przyczyny sercowo-naczyniowe***	2152/2 152	-	1,50 [0,25; 8,99]	ns	0,0005 [- 0,002; 0,003]	ns	na
Nieokreślona przyczyna#	2152/ 2152	0,80 [0,47; 1,38], ns	0,80 [0,46; 1,37]	ns	-0,003 [- 0,01; 0,004]	ns	na

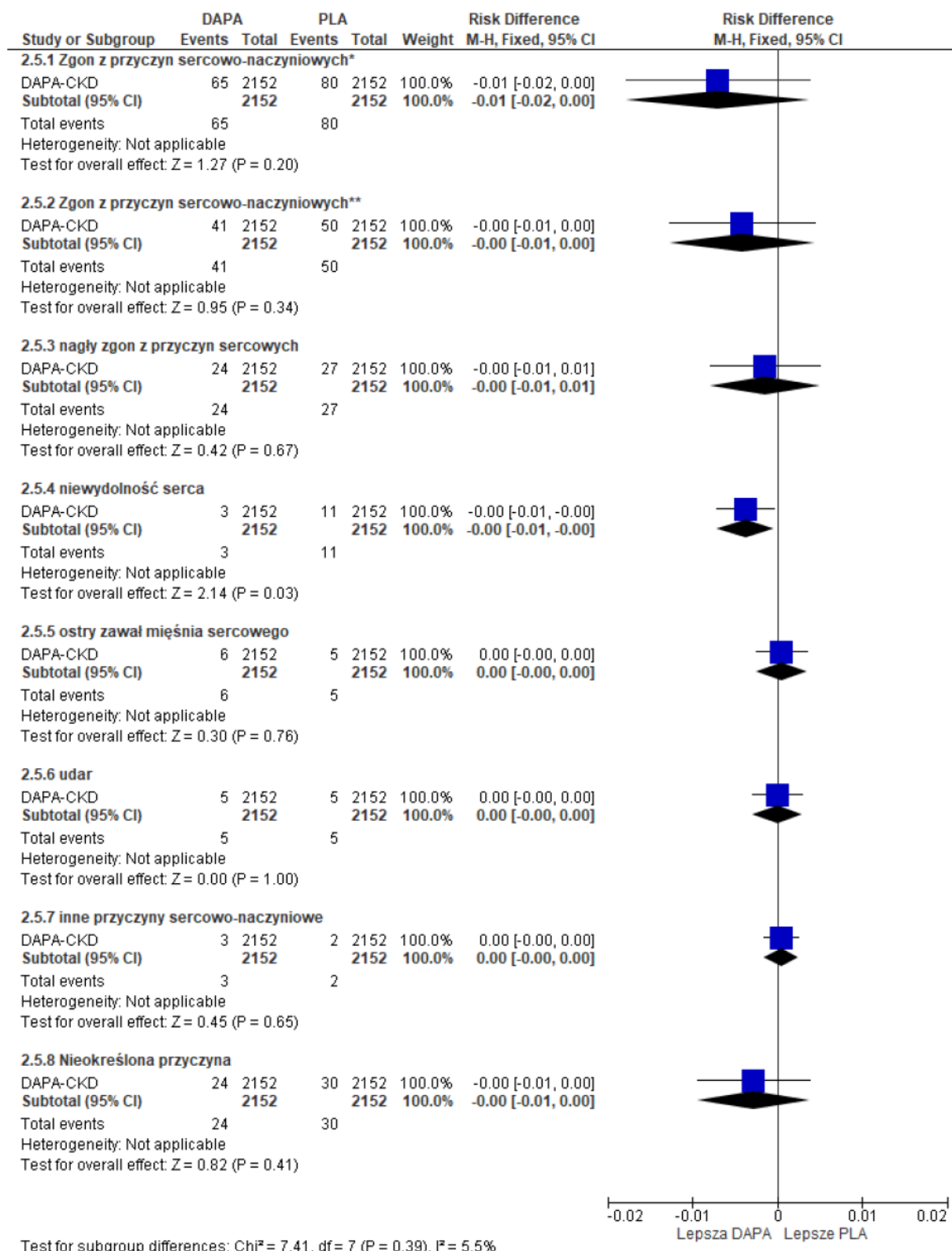
CV - sercowo-naczyniowy; * w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); ** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych; *** w tym zdarzenia z udziałem 1 pacjenta; # w publikacji Heerspink 2020 założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV.

Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR).



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

Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD).



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

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie zgonu z przyczyn CV, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie

tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia zgonu z przyczyn CV w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,85 [95% CI: 0,59; 1,21]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,65 [95% CI: 0,28; 1,49]).

Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,82 [95%CI: 0,09; 7,71], p=ns).

Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV**	1,4	1,7	-0,003 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,82 (1,14) [0,09; 7,71]	ns
Zgon z przyczyn CV***	0,9	1,1	-0,002 (0,01) [-0,03; 0,03]	ns	0,82 (1,42) [0,05; 13,26]	ns
Nagły zgon z przyczyn sercowych	0,5	0,6	-0,001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,83 (1,91) [0,02; 35,54]	ns
Niewydolność serca	0,1	0,2	-0,001 (0,01) [-0,01; 0,01]	ns	0,50 (3,87) [0,00; 990,06]	ns
Ostry zawał mięśnia sercowego	0,1	0,1	-0,00 (0,00) [-0,01; 0,01]	ns	1,00 (4,47) [0,00; 6407,51]	ns
Udar	0,1	0,1	-0,00 (0,00) [-0,01; 0,01]	ns	1,00 (4,47) [0,00; 6407,51]	ns
Nieokreślona przyczyna#	0,5	0,6	-0,001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,83 (1,91) [0,02; 35,54]	ns

CV - sercowo-naczyniowy; * założenie o rozkładzie normalnym; ** w tym zgony z przyczyn nieokreślonych (założono, że zgon z przyczyn nieokreślonych był spowodowany zdarzeniem CV); *** bez zgonów z przyczyn nieokreślonych.

5.1.6 $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych

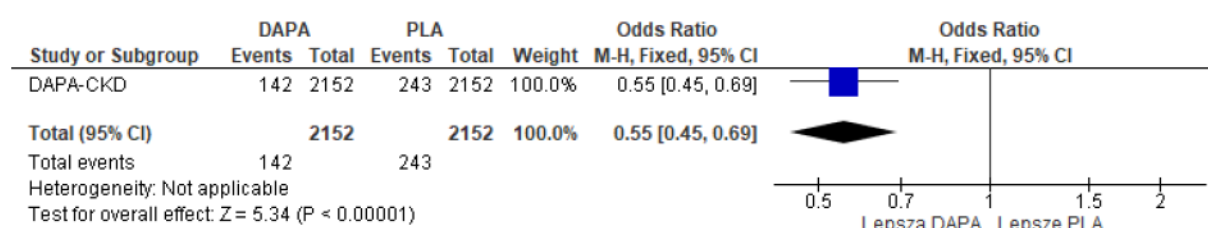
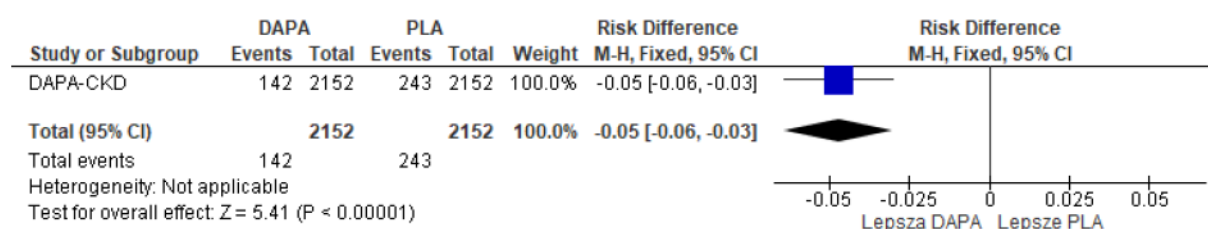
U chorych stosujących dapagliflozynę wykazano 44% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych w porównaniu do grupy placebo (HR=0,56 [95%CI: 0,45; 0,68], p<0,001).

$\geq 50\%$ redukcję eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (OR=0,55 [95%CI: 0,45; 0,69], p<0,00001; RD=-0,05 [95%CI: -0,06; -0,03], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=22 [95%CI: 16; 34]).

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.

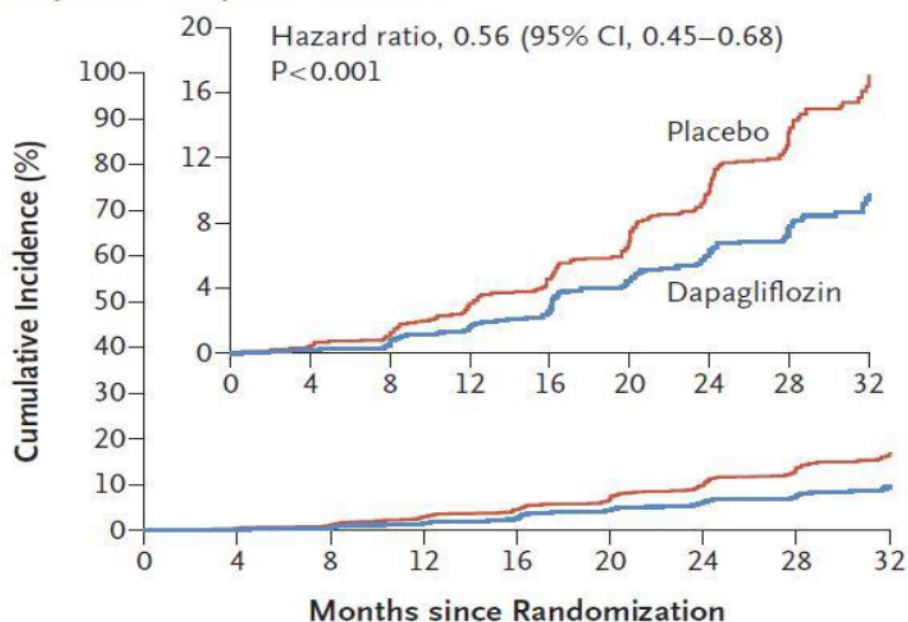
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	2152 / 2152	0,56 [0,45; 0,68], <0,001	0,55 [0,45; 0,69]	<0,0000 1	-0,05 [-0,06; -0,03]	<0,0000 1	22 [16; 34]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR).Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD).

Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (HR).²²

B Renal-Specific Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie złożonego nerkowego punktu końcowego, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,57 [95% CI: 0,45; 0,73]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,51 [95% CI: 0,34; 0,75]).

$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03], p=ns; IRR=0,57 [95%CI: 0,15; 2,20], p=ns).

Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	3,3	5,8	-0,03 (0,03) [-0,08; 0,03]	ns	0,57 (0,69) [0,15; 2,20]	ns

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; * założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.7 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca

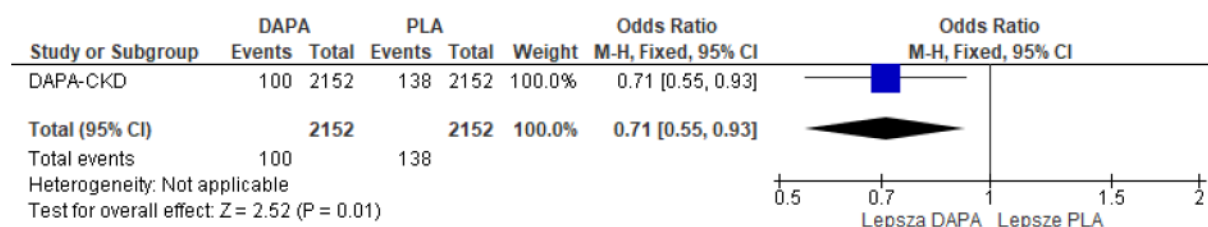
Stosowanie dapagliflozyny związane było z 29% redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,92], p=0,009).

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,93], p=0,01; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], p=0,01; NNT_{2,4 roku}=57 [95%CI: 32; 250]).

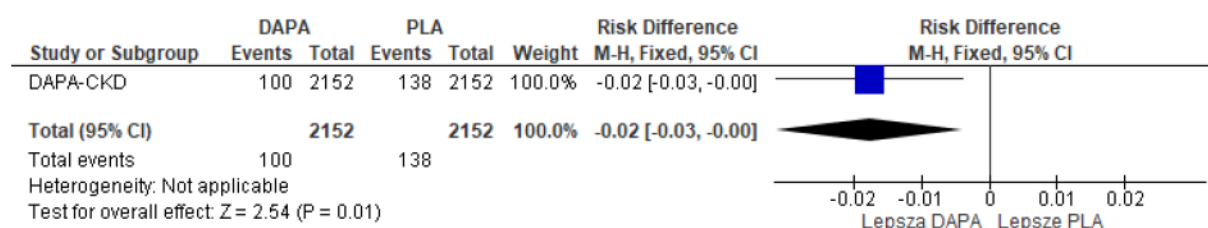
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	2152 / 2152	0,71 [0,55; 0,92], 0,009	0,71 [0,55; 0,93]	0,01	-0,02 [-0,03; -0,004]	0,01	57 [32; 250]

Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR).

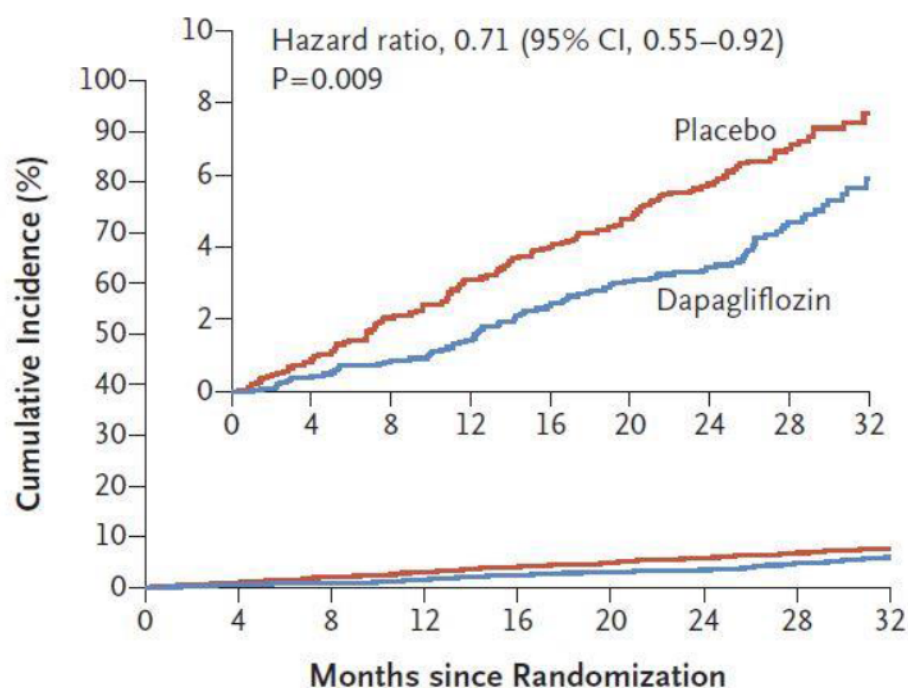


Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD).



Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (HR).²²

C Composite of Death from Cardiovascular Causes or Hospitalization for Heart Failure



No. at Risk

Placebo	2152	2023	1989	1957	1927	1853	1451	976	360
Dapagliflozin	2152	2035	2021	2003	1975	1895	1502	1003	384

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie zgonu z przyczyn CV lub hospitalizacji z powodu HF, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (HR=0,70 [95% CI: 0,53; 0,92]) u chorych z cukrzycą typu 2 oraz HR=0,79 [95% CI: 0,40; 1,55] u chorych bez cukrzycy typu 2.

Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,01 [95%CI: -0,05; 0,04], p=ns; IRR=0,73 [95%CI: 0,13; 4,18], p=ns).

Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	2,2	3,0	-0,01 (0,02) [-0,05; 0,04]	ns	0,73 (0,89) [0,13; 4,18]	ns

* założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.8 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe

Wykazano istotną statystycznie 46% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem oraz 58% redukcję ryzyka zgonu z powodu nowotworu w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], $p < 0,05$ oraz HR=0,42 [95%CI: 0,19; 0,97], $p < 0,05$).

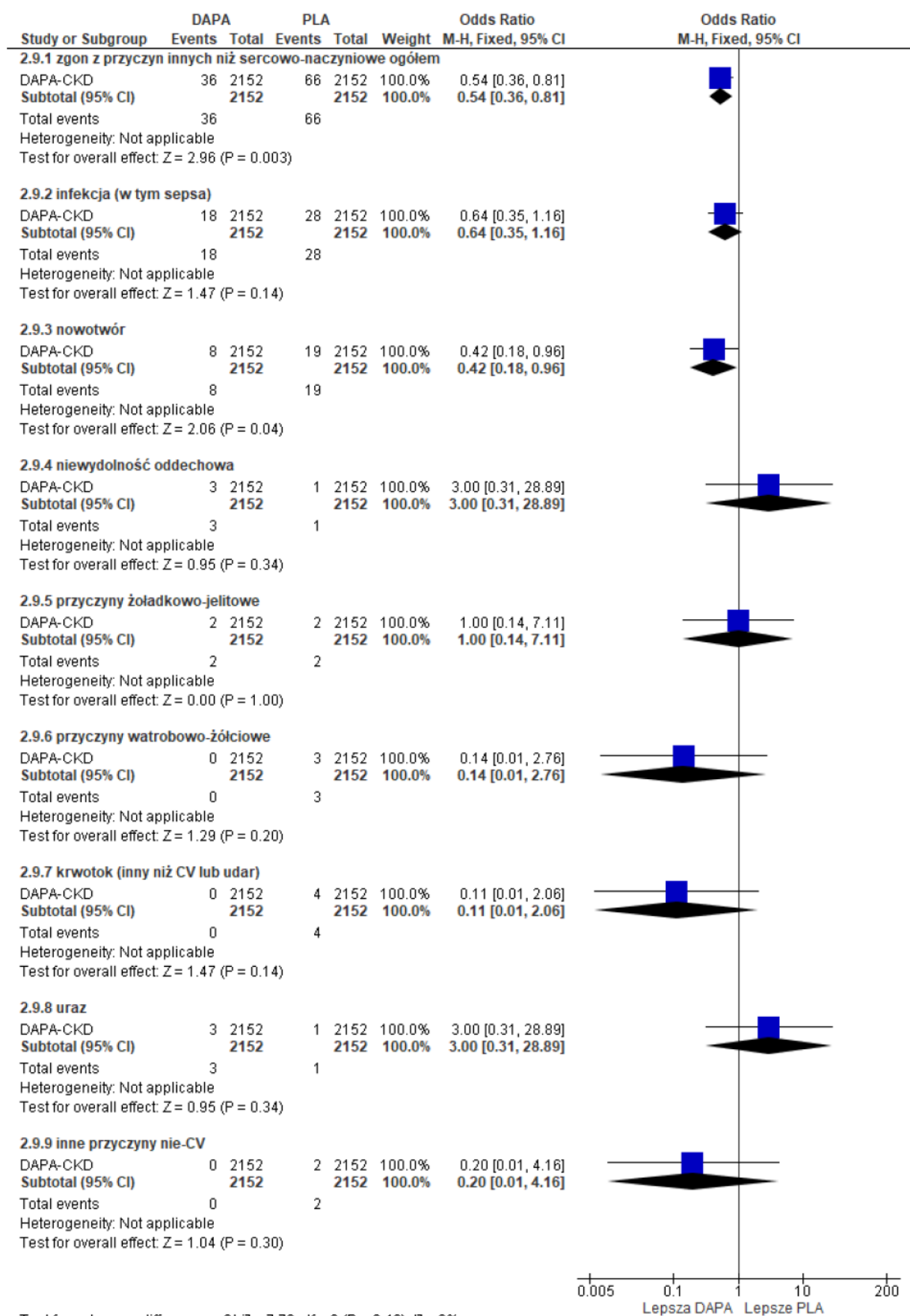
Częstość występowania zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem oraz z powodu nowotworu były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio OR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,81], $p=0,003$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,005], $p=0,003$; NNT_{2,4 roku}=72 [95% CI: 44; 206] oraz OR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], $p=0,04$; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,0004], $p=0,03$; NNT_{2,4 roku}=196 [95% CI: 102; 2524]).

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

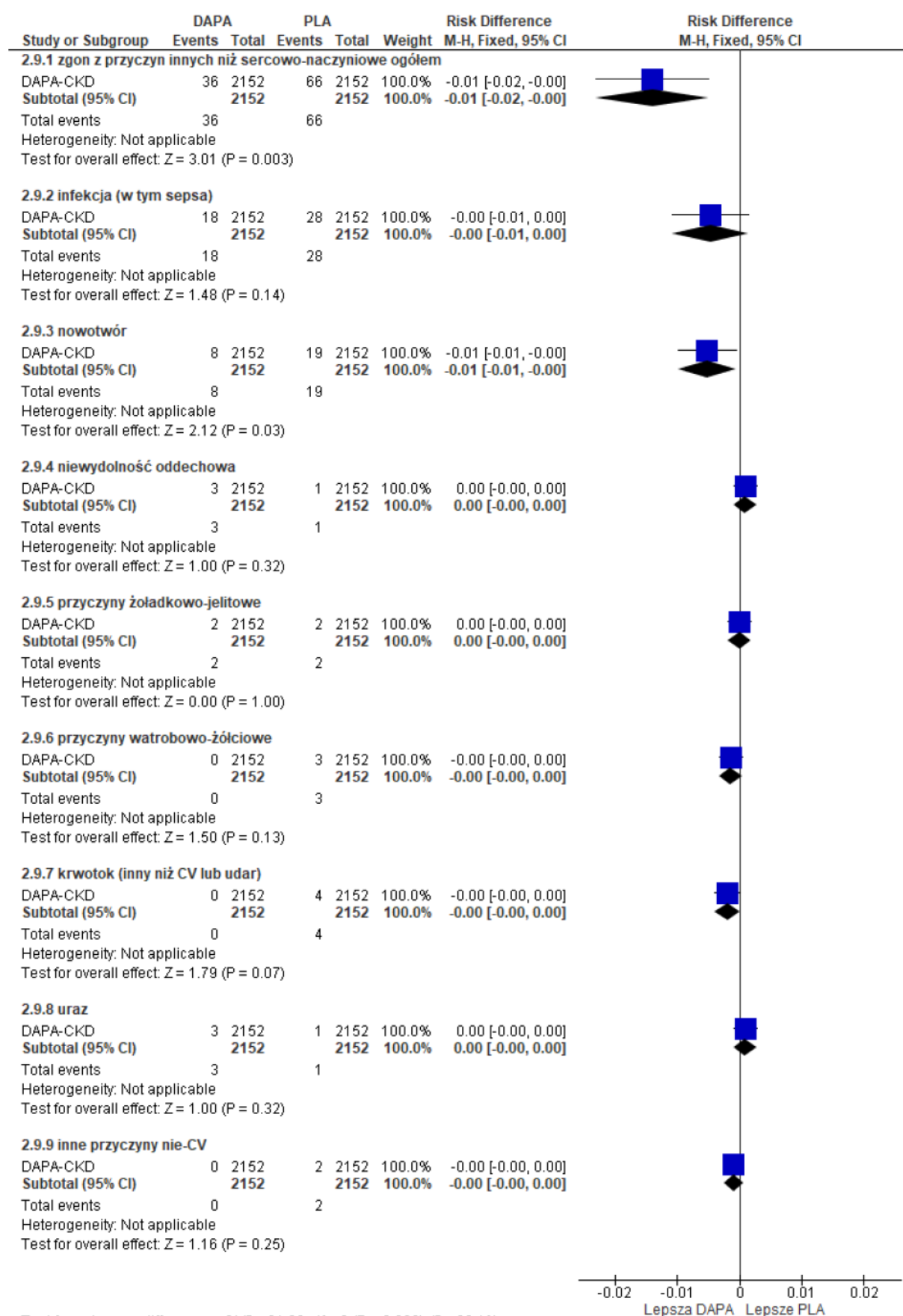
Przyczyny zgonu	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Inne niż CV*	2152/ 2152	0,54 [0,36; 0,82], <0,05	0,54 [0,36; 0,81]	0,003	-0,01 [-0,02; -0,005]	0,003	72 [44; 206]
-infekcja (w tym sepsa)	2152/ 2152	0,64 [0,36; 1,16], ns	0,64 [0,35; 1,16]	ns	-0,005 [-0,01; 0,001]	ns	na
-nowotwór	2152/ 2152	0,42 [0,19; 0,97], <0,05	0,42 [0,18; 0,96]	0,04	-0,01 [-0,01; -0,0004]	0,03	196 [102; 2524]
-niewydolność oddechowa	2152/ 2152	-	3,00 [0,31; 28,89]	ns	0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
-żołądkowo-jelitowe	2152/ 2152	-	1,00 [0,14; 7,11]	ns	0,00 [-0,002; 0,002]	ns	na
-wątrobowo-żółciowe	2152/ 2152	-	0,14 [0,01; 2,76]	ns	-0,001 [-0,003; 0,0004]	ns	na
-krwotok (inny niż CV/udar)	2152/ 2152	-	0,11 [0,01; 2,06]	ns	-0,002 [-0,004; 0,0002]	ns	na
-uraz	2152/ 2152	-	3,00 [0,31; 28,89]	ns	-0,001 [-0,001; 0,003]	ns	na
-inne nie-CV	2152/ 2152	-	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,001 [-0,003; 0,001]	ns	na

CV - sercowo-naczyniowy; * w tym zgony z przyczyn nerkowych przedstawione w rozdz. 5.1.4.

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (OR).



Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (RD).



Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,006 [95%CI: -0,04; 0,02], p=ns, IRR=0,57 [95% CI: 0,04; 8,91], p=ns).

Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń.

Przyczyna zgonu	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Inna niż CV**	0,8	1,4	-0,006 (0,01) [-0,04; 0,02]	ns	0,57 (1,40) [0,04; 8,91]	ns
- infekcja	0,4	0,6	-0,002 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,67 (2,04) [0,01; 36,43]	ns
- nowotwór	0,2	0,4	-0,002 (0,01) [-0,02; 0,01]	ns	0,50 (2,74) [0,00; 107,17]	ns

CV - sercowo-naczyniowy; * założenie o rozkładzie normalnym; ** w tym zgony z przyczyn nerkowych przedstawione w rozdz. 5.1.4.

5.1.9 Zgon niezależnie od przyczyny

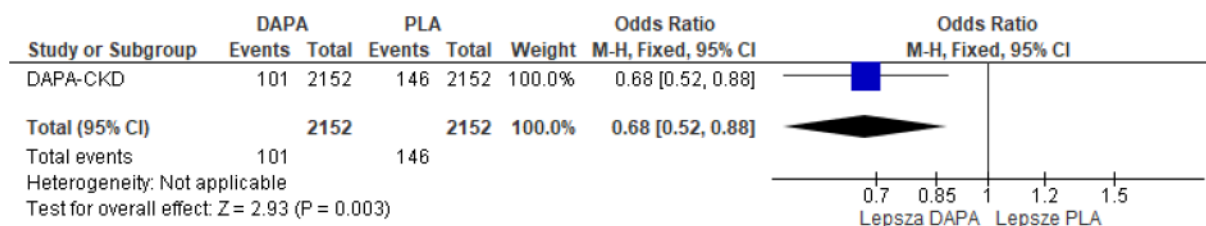
Stosowanie dapagliflozyny związane było z 31% redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,88], p=0,004).

Częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,52; 0,88], p=0,003; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,003; NNT_{2,4 roku}=48 [95%CI: 29; 143]).

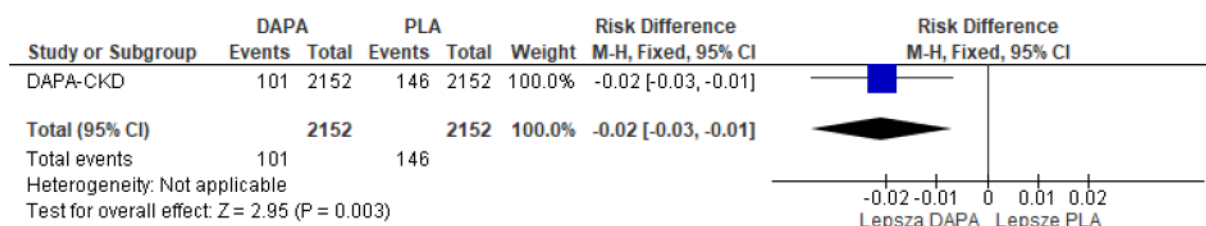
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon niezależnie od przyczyny	2152 / 2152	0,69 [0,53; 0,88], 0,004	0,68 [0,52; 0,88]	0,003	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,003	48 [29; 143]

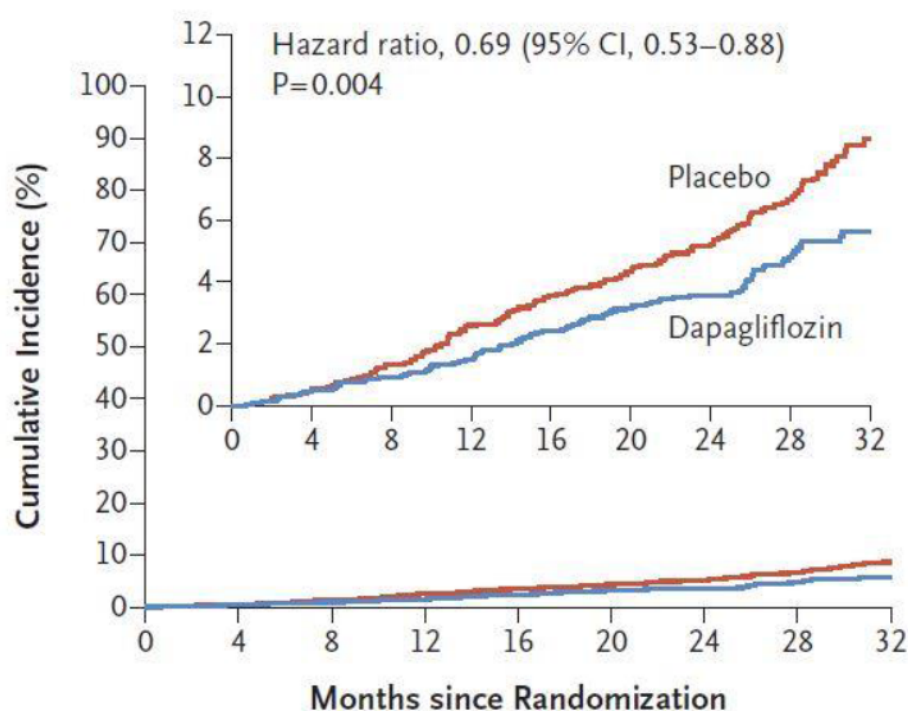
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).



Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).

Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR).²²

D Death from Any Cause



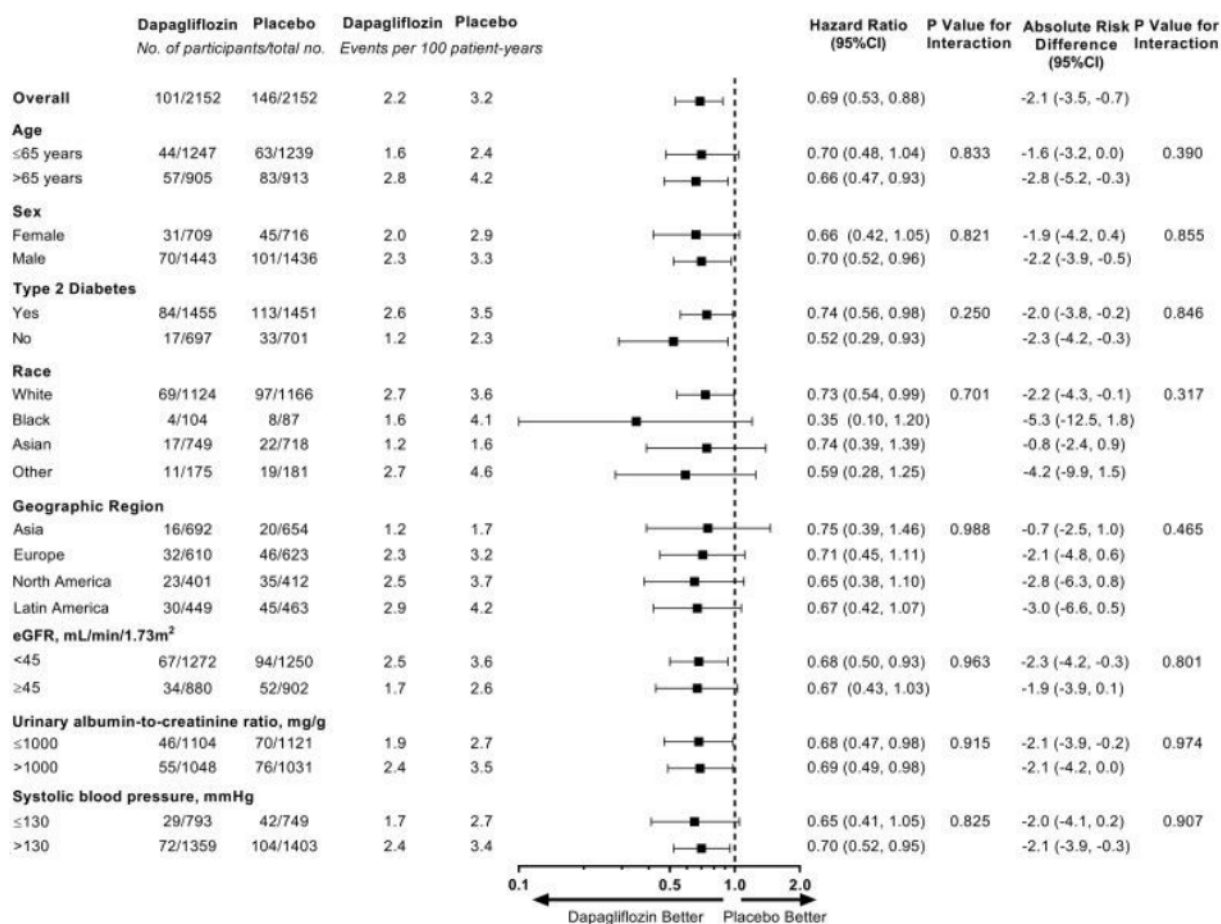
No. at Risk

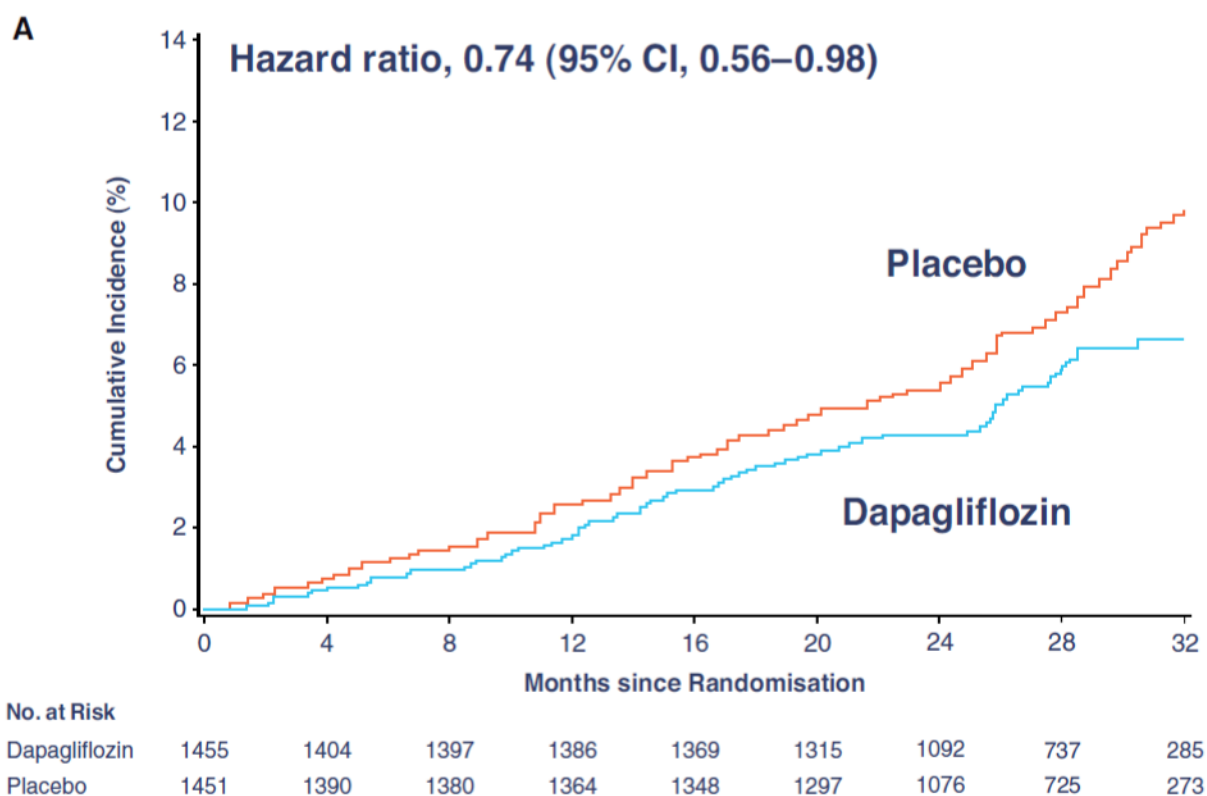
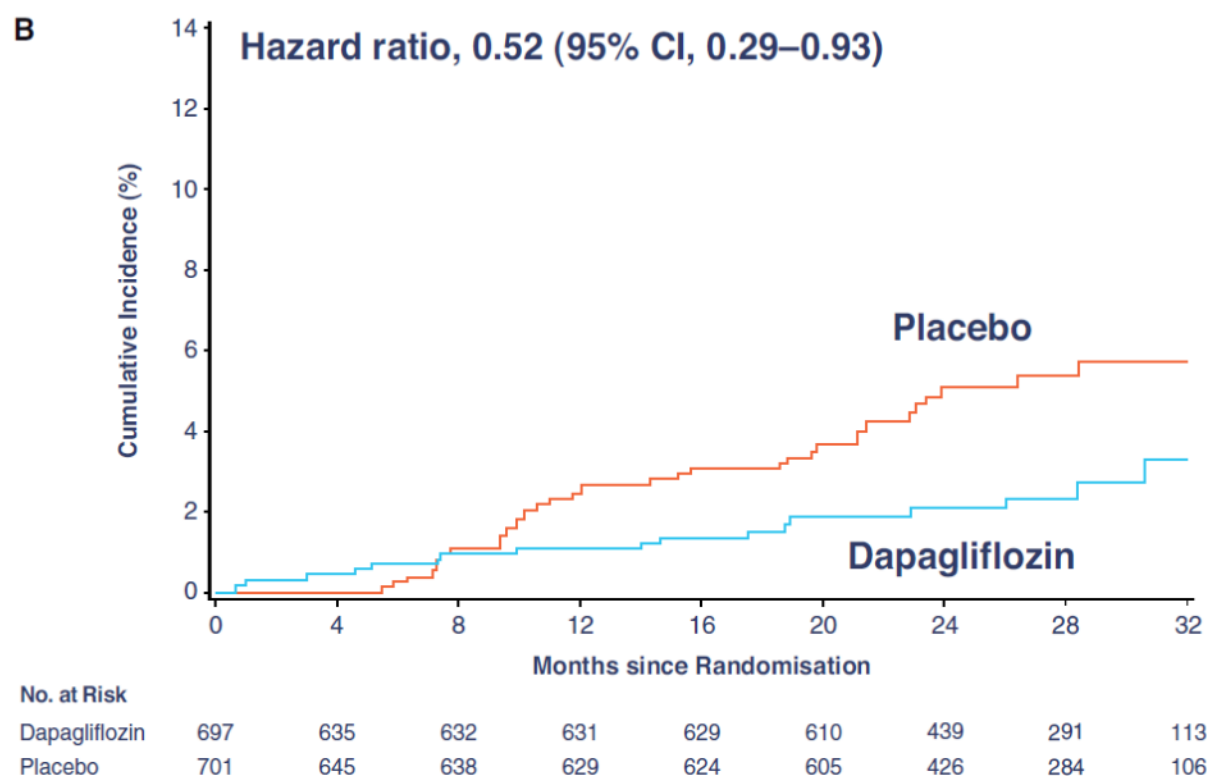
Placebo	2152	2035	2018	1993	1972	1902	1502	1009	379
Dapagliflozin	2152	2039	2029	2017	1998	1925	1531	1028	398

W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę liczby zgonów niezależnie od przyczyny również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie liczby zgonów niezależnie od przyczyny, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 - u chorych z cukrzycą typu 2 redukcja ryzyka wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo była numerycznie nawet niższa (HR=0,74 [95% CI: 0,56; 0,98]), niż u chorych bez cukrzycy typu 2 (HR=0,52 [95% CI: 0,29; 0,93]).

Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny, analiza podgrup (HR).²⁵



Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych z cukrzycą typu 2.²⁵Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych bez cukrzycy typu 2.²⁵**Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń**

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,82 [95%CI: 0,09; 7,71], p=ns).

Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń.

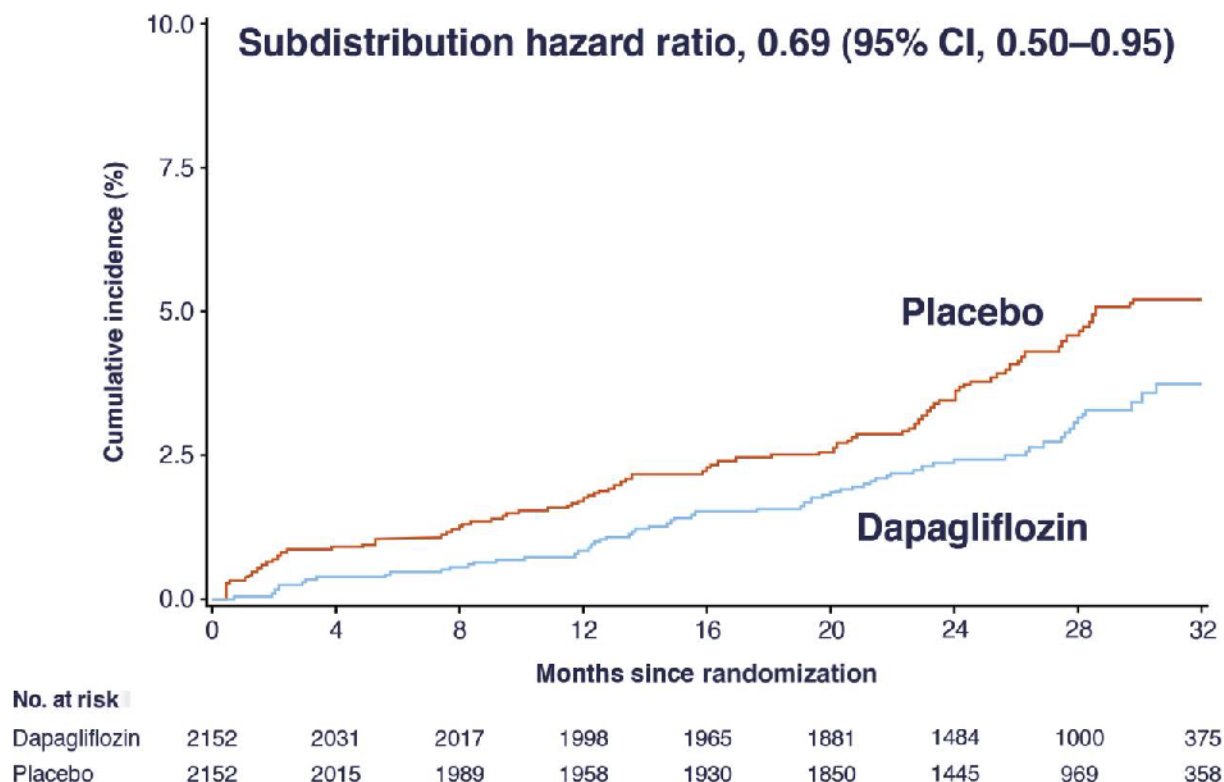
Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon niezależnie od przyczyny	2,2	3,1	-0,01 (0,02) [-0,05; 0,04]	ns	0,71 (0,88) [0,13; 3,99]	ns

* założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.10 Nagłe pogorszenie czynności nerek

Stosowanie dapagliflozyny związane było z 32% redukcją ryzyka wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek (definiowanego jako co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana]) w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,94], p=0,02). Oszacowania przy użyciu modelu Fine-Graya wskazują na podobną skuteczność dapagliflozyny w porównaniu do placebo w redukcji częstości występowania nagłego pogorszenia czynności nerek (HR=0,69 [95%CI: 0,50; 0,95], p=0,02).

Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (HR*).²²



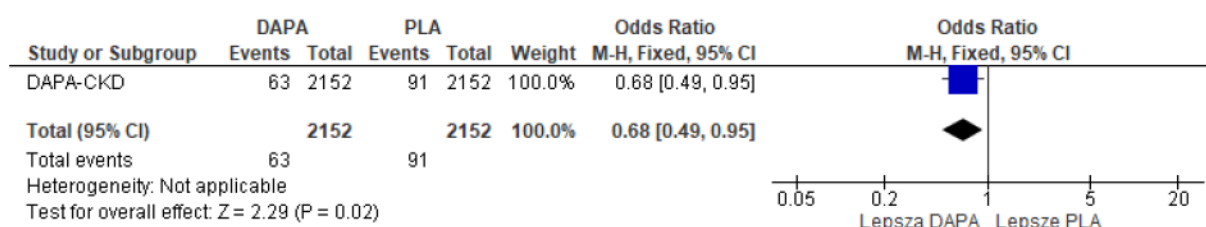
* oszacowano przy użyciu modelu Fine-Graya.

Częstości występowania nagłego pogorszenia czynności nerek były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,95], p=0,02; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002], p=0,02; NNT_{2,4 roku}=77 [95%CI: 42; 521]).

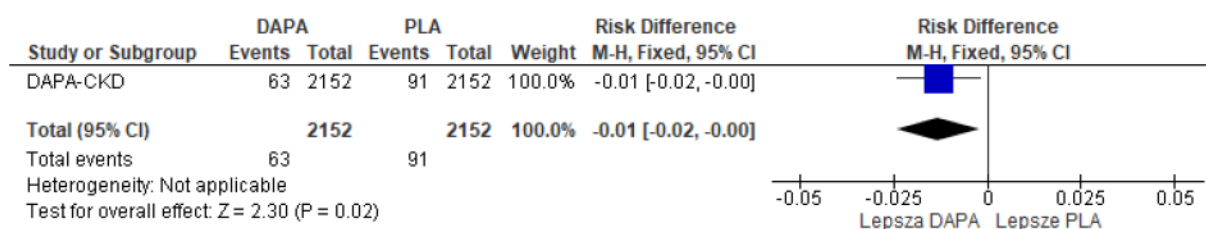
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Nagłe pogorszenie czynności nerek	2152/2152	0,68 [0,49; 0,94], 0,02	0,68 [0,49; 0,95]	0,02	-0,01 [-0,02; -0,002]	0,02	77 [42; 521]

Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (OR).

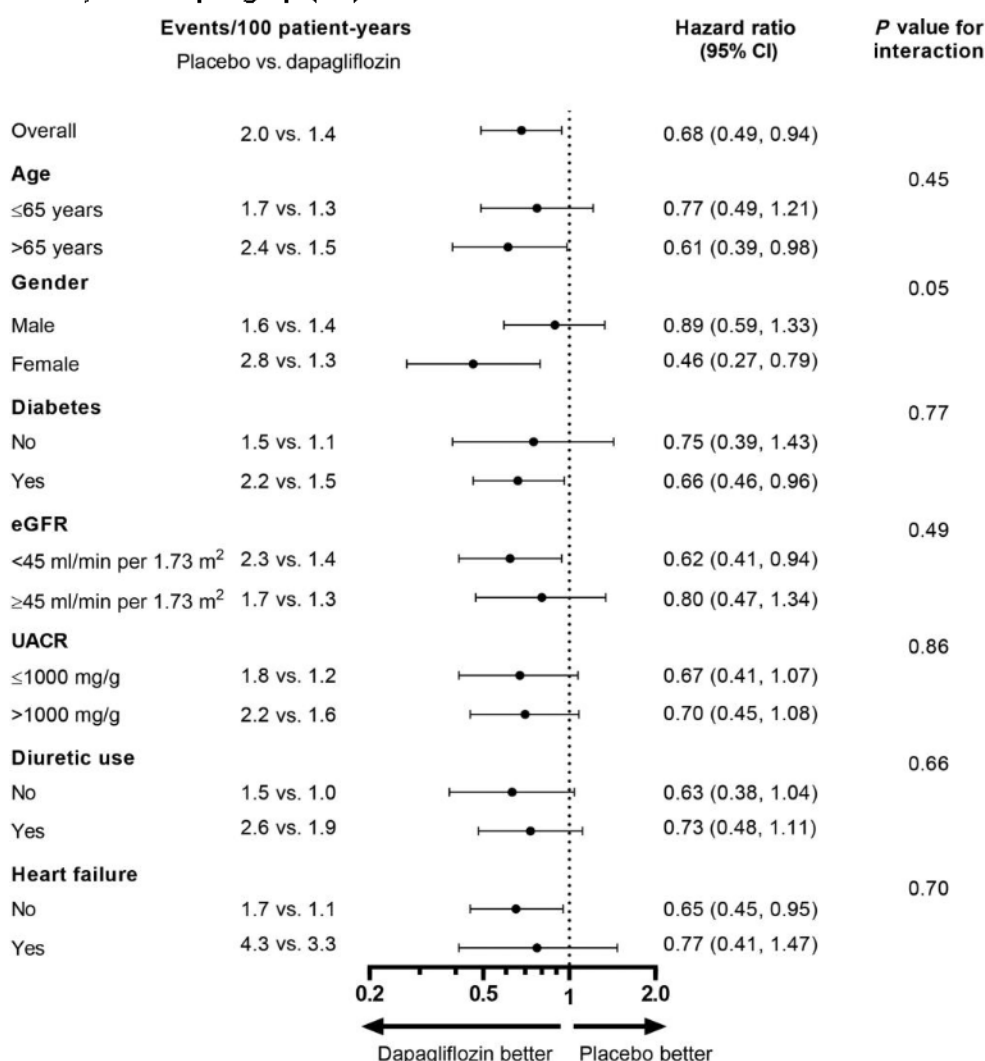


Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (RD).



W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę nagłego pogorszenia czynności nerek również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, współistnienie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek nie miało znacznego wpływu na skuteczność dapagliflozyny w zakresie nagłego pogorszenia czynności nerek, co świadczy o skuteczności analizowanego leku nie tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (HR=0,66 [95% CI: 0,46; 0,96] u chorych z cukrzycą typu 2 oraz HR=0,75 [95% CI: 0,39; 1,43] u chorych bez cukrzycy typu 2.

Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek, analiza podgrup (HR).²⁵**Nagłe pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń**

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń nagłego pogorszenia czynności nerek na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,01 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,70 [95%CI: 0,08; 6,07], p=ns).

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Nagłe pogorszenie czynności nerek	1,4	2,0	-0,01 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,70 (1,10) [0,08; 6,07]	ns

* założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.11 Regresja i progresja wskaźnika ACR

Stosowanie dapagliflozyny związane było ze zwiększeniem o 81% szansy wystąpienia regresji do ACR <300 mg/g oraz z 59% redukcją ryzyka wystąpienia progresji do ACR ≥3000 mg/g w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=1,81 [1,60; 2,05], p<0,05 oraz HR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,52], p<0,05).

Częstości występowania regresji do ACR <300 mg/g oraz progresji do ACR ≥3000 mg/g były istotnie statystycznie odpowiednio większe i mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,80 [95%CI: 1,56; 2,07], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,14], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=9 [95%CI: 7; 12] oraz OR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,53], p<0,00001; RD=-0,06 [95%CI: -0,08; -0,05], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=16 [95%CI: 13; 22]).

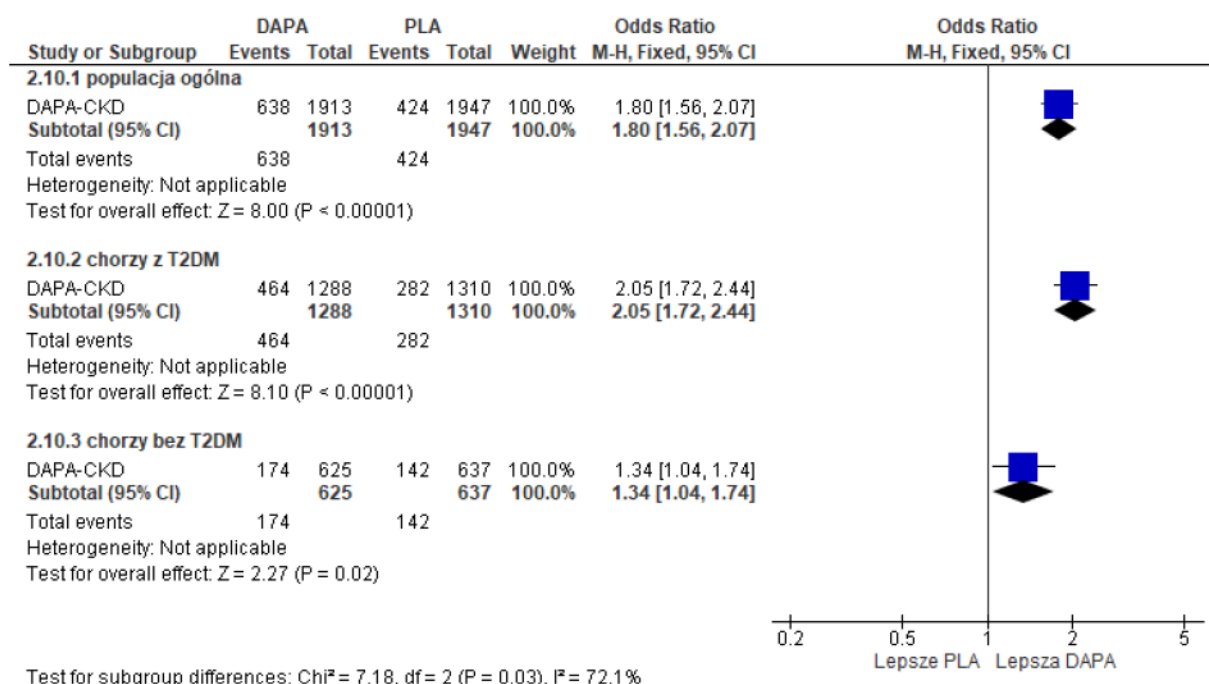
Numerycznie większy efekt wykazano w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2, niemniej wyniki dla subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 również wskazują na wysoki poziom istotności statystycznej.

Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.

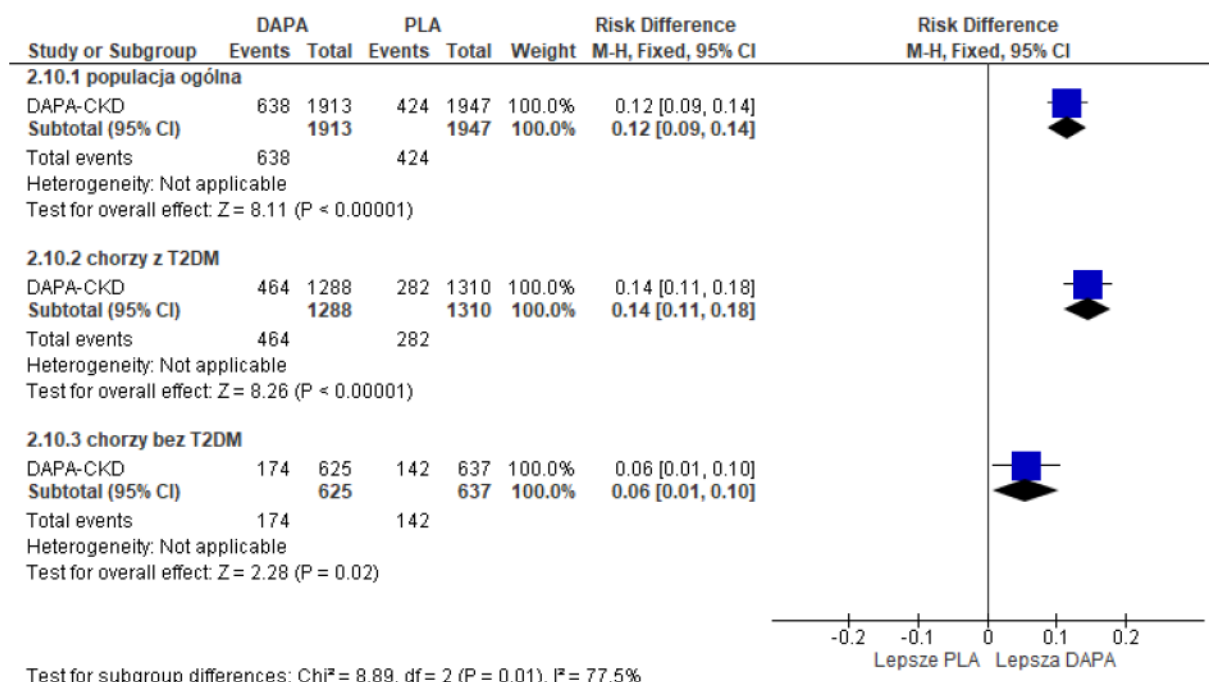
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Regresja do ACR<300 mg/g	1913/1947	1,81 [1,60; 2,05]	1,80 [1,56; 2,07]	<0,00001	0,12 [0,09; 0,14]	<0,00001	9 [7; 12]
-T2DM	1288/1310	2,06 [1,78; 2,39]	2,05 [1,72; 2,44]	<0,00001	0,14 [0,11; 0,18]	<0,00001	7 [6; 10]
-bez T2DM	625/637	1,33 [1,07; 1,66]	1,34 [1,04; 1,74]	0,02	0,06 [0,01; 0,10]	0,02	19 [10; 130]
Progresja do ACR≥3000 mg/g	1909/1911	0,41 [0,32; 0,52]	0,41 [0,32; 0,53]	<0,00001	-0,06 [-0,08; -0,05]	<0,00001	16 [13; 22]
-T2DM	1251/1251	0,39 [0,29; 0,51]	0,39 [0,29; 0,51]	<0,00001	-0,08 [-0,10; -0,06]	<0,00001	13 [10; 19]
-bez T2DM	658/660	0,50 [0,30; 0,82]	0,51 [0,30; 0,84]	0,008	-0,03 [-0,06; -0,01]	0,007	31 [18; 111]

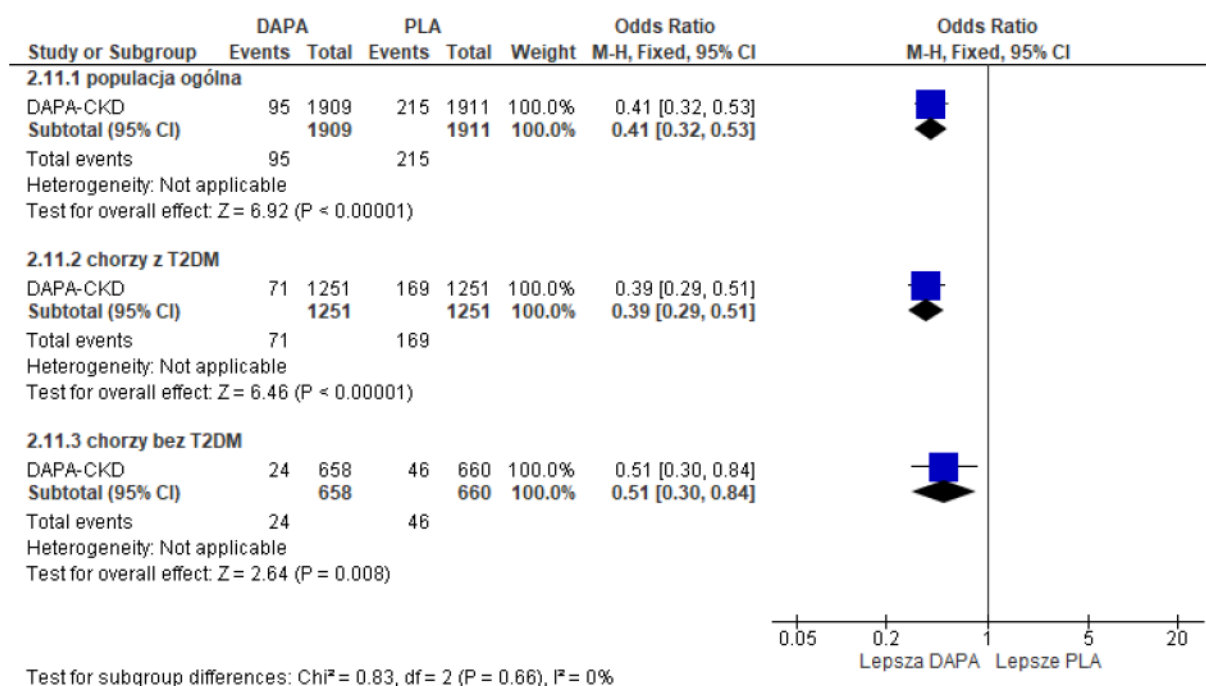
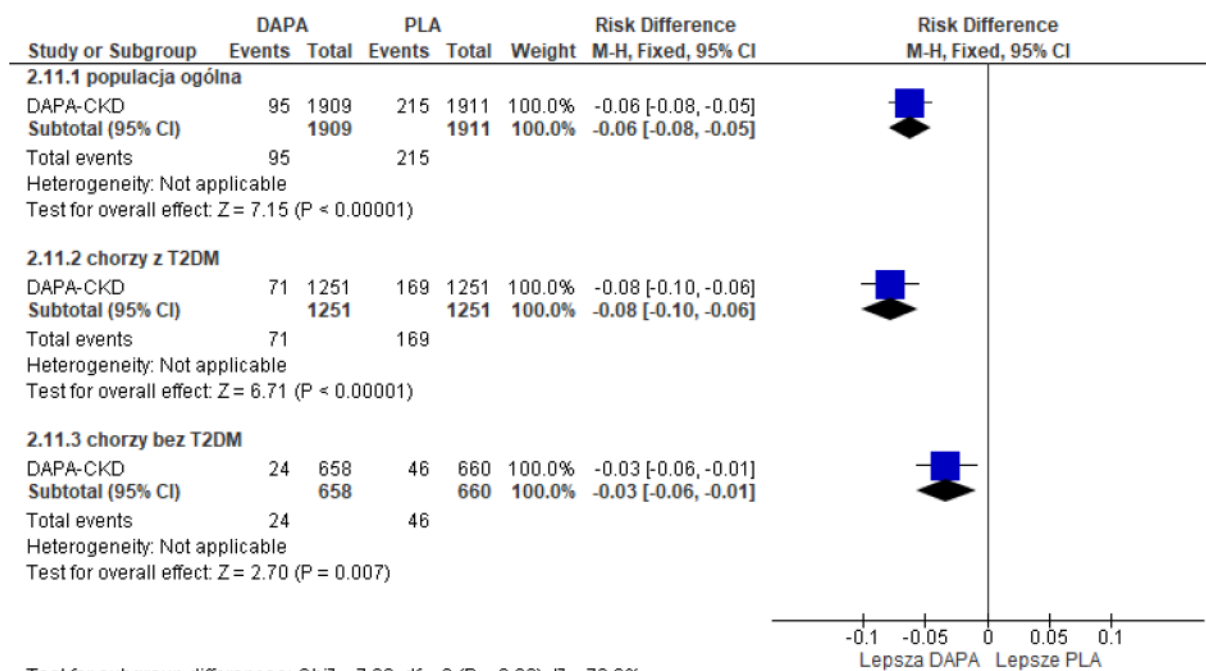
ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; T2DM - cukrzyca typu 2.

Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (OR).



Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (RD).

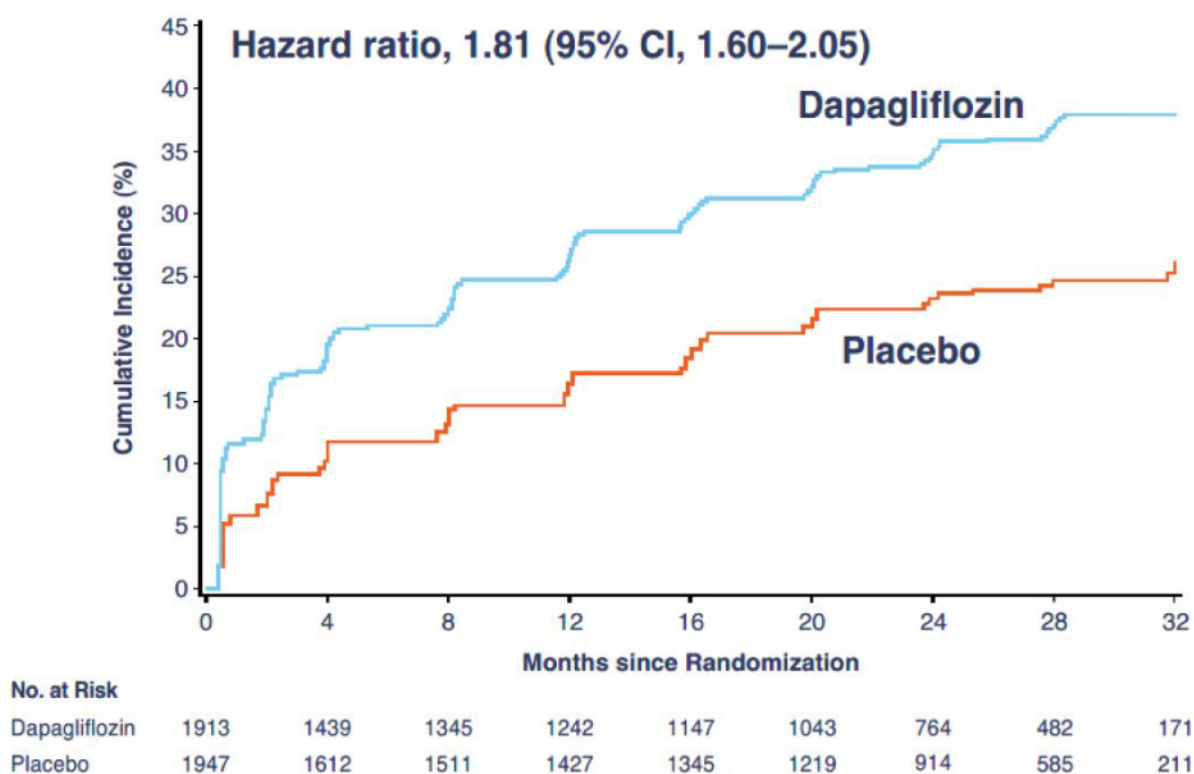


Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥ 3000 mg/g (OR).Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥ 3000 mg/g (RD).

Skumulowaną częstość występowania regresji i progresji wskaźnika ACR w grupie dapagliflozyny i placebo przedstawiono na rysunkach poniżej.

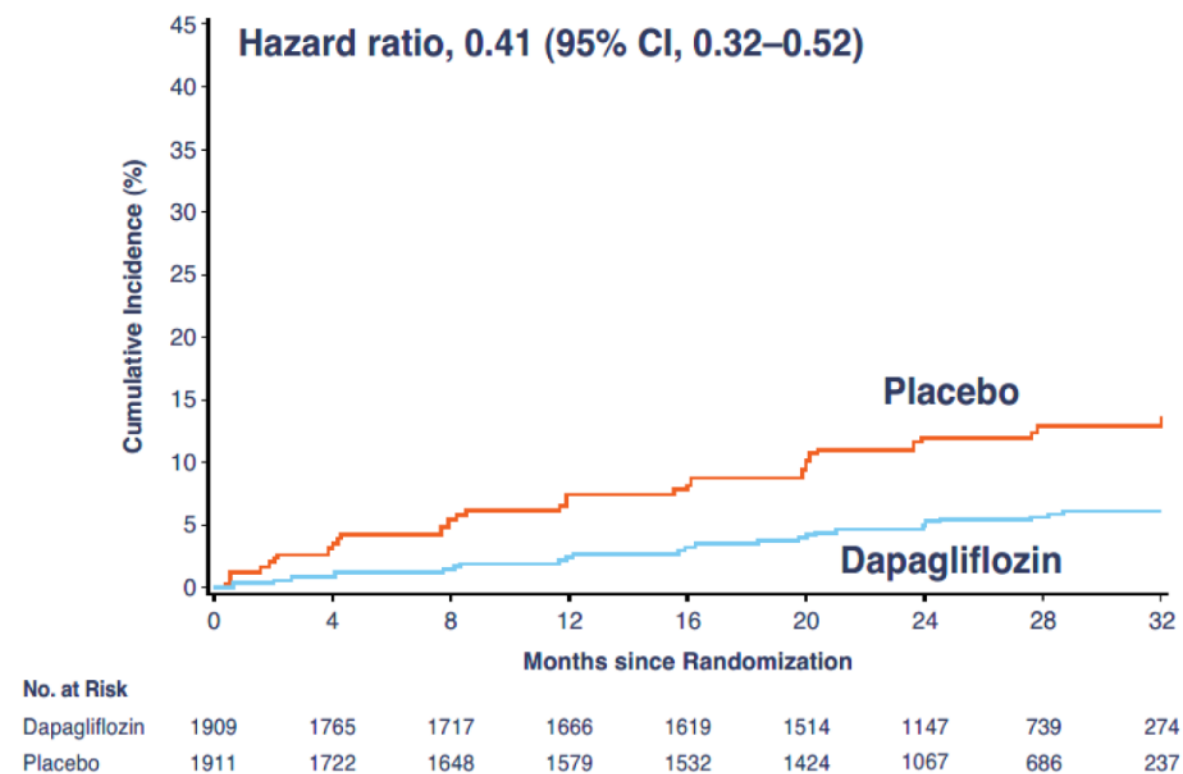
Rys. 38. Skumulowana częstość występowania regresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.

A



Rys. 39. Skumulowana częstość występowania progresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.

B



Regresja i progresja wskaźnika ACR - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano więcej zdarzeń regresji do ACR <300 mg/g na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=0,12 [95%CI: -0,03; 0,26], p=ns; IRR=1,53 [95%CI: 0,89; 2,63], p=ns).

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń progresji do ACR \geq 3000 mg/g na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,06 [95%CI: -0,14; 0,02], p=ns; IRR=0,44 [95%CI: 0,15; 1,27], p=ns).

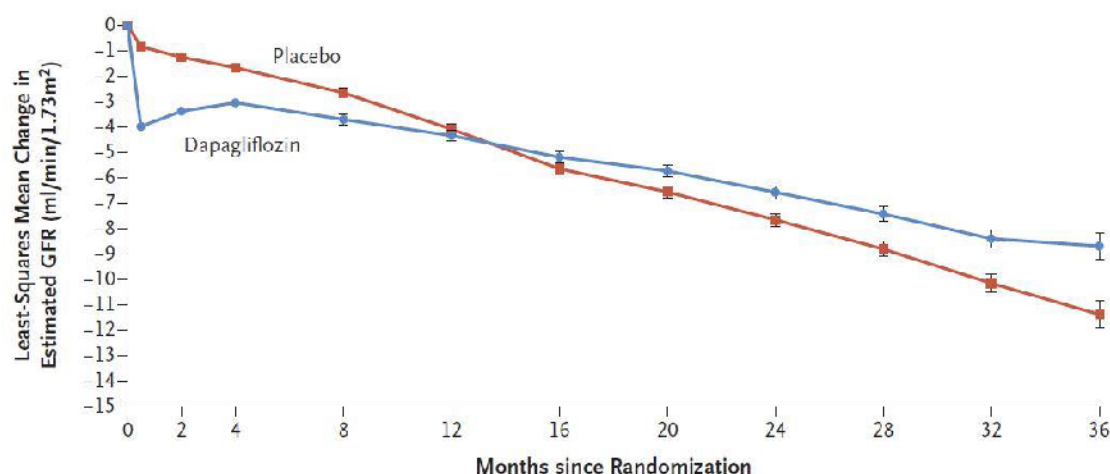
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Regresja do ACR <300 mg/g	33,4	21,8	0,12 (0,07) [-0,03; 0,26]	ns	1,53 (0,28) [0,89; 2,63]	ns
-T2DM	36,0	21,5	0,15 (0,08) [-0,004; 0,29]	ns	1,67 (0,27) [0,98; 2,86]	ns
-bez T2DM	27,8	22,3	0,06 (0,07) [-0,08; 0,19]	ns	1,25 (0,28) [0,71; 2,18]	ns
Progresja do ACR \geq 3000 mg/g	5,0	11,3	-0,06 (0,04) [-0,14; 0,02]	ns	0,44 (0,54) [0,15; 1,27]	ns
-T2DM	5,7	13,5	-0,08 (0,04) [-0,16; 0,01]	ns	0,42 (0,50) [0,16; 1,12]	ns
-bez T2DM	3,6	7,0	-0,03 (0,03) [-0,10; 0,03]	ns	0,51 (0,65) [0,14; 1,83]	ns

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; T2DM - cukrzyca typu 2; * założenie o rozkładzie normalnym.

5.1.12 Zmiana eGFR

Zmiana eGFR od wartości początkowej w ciągu 30 miesięcy wyniosła $-2,86 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² na rok w grupie dapagliflozyny i $-3,79 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² na rok w grupie placebo (MD=0,93 ml/min/1,73 m² na rok [95%CI: 0,61; 1,25]). W ciągu pierwszych 2 tygodni obserwowano jednak większe zmniejszenie eGFR w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo ($-3,97 \pm 0,15$ vs. $-0,82 \pm 0,15$ ml/min/1,73 m²), co jest typowe dla wszystkich flozyn i związane z mechanizmem działania inhibitorów SGLT-2.²⁷ Po tym okresie roczna zmiana eGFR była mniejsza w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio $-1,67 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m² i $-3,59 \pm 0,11$ ml/min/1,73 m²; MD=1,92 ml/min/1,73 m² na rok [95%CI: 1,61; 2,24]).

Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie.²²

No. of Participants

Placebo	2152	2029	1981	1866	1795	1753	1672	1443	935	447	157
Dapagliflozin	2152	2031	2001	1896	1832	1785	1705	1482	978	496	157

Tab. 47. Roczna zmiana eGFR (ml/min/1,73 m² na rok) w zależności od okresu obserwacji.

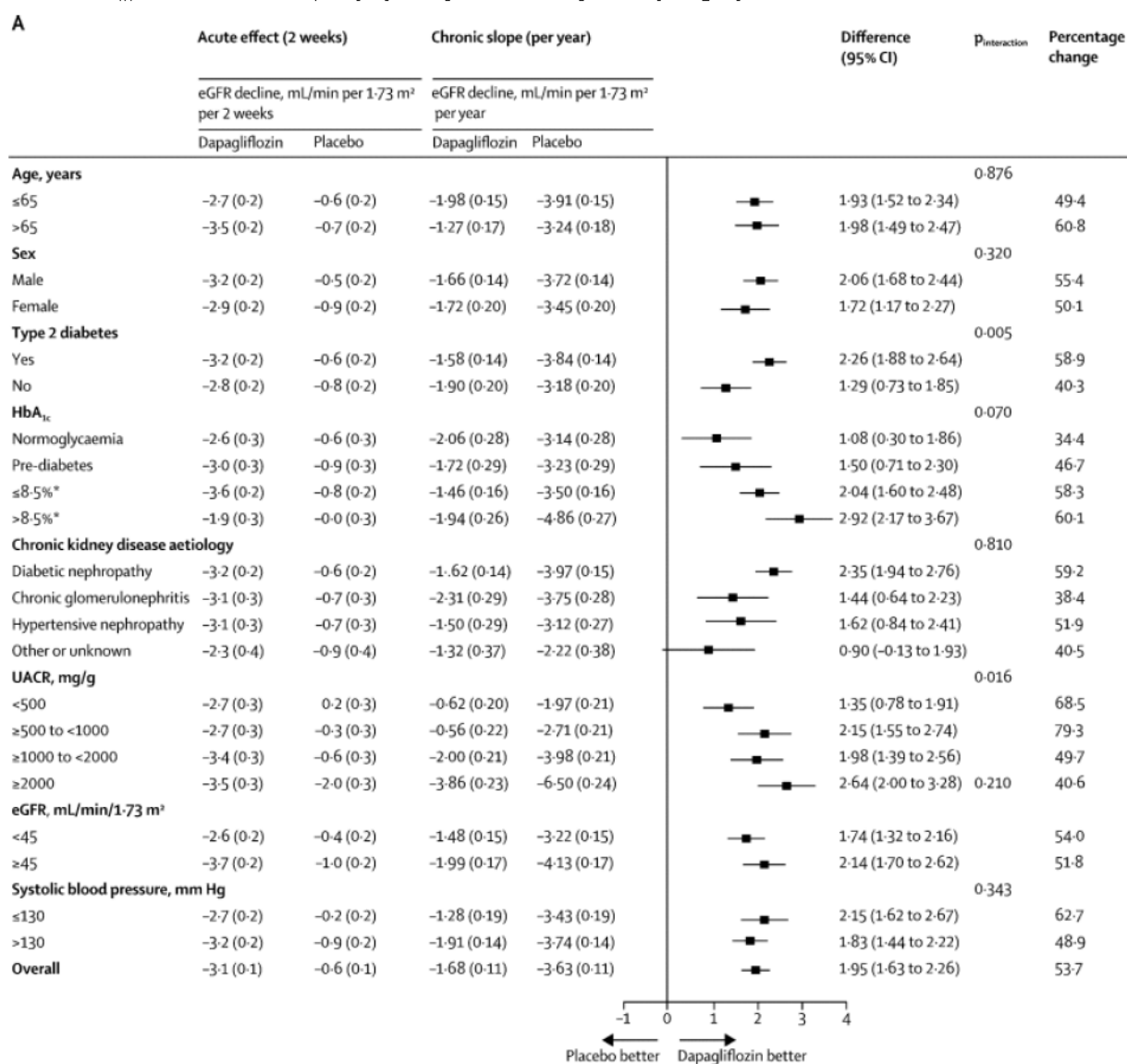
Punkt końcowy	Średnia (SE)		MD [95%CI]
	DAPA	PLACEBO	
Od początku do 30 mies.	-2,86 (0,11)	-3,79 (0,11)	0,93 [0,61; 1,25]
- od początku do 2 tyg.	-3,97 (0,15)	-0,82 (0,15)	-3,15 [bd]
- od 2 tyg. do 30 mies.	-1,67 (0,11)	-3,59 (0,11)	1,92 [1,61; 2,24]
Od początku do końca leczenia (2,3 lata)	-2,88 (0,11)	-3,83 (0,12)	0,95 [0,63; 1,27]
- od początku do 2 tyg. (T2DM)	bd	bd	-2,61 [2,16; 3,06]
- od początku do 2 tyg. (bez T2DM)	bd	bd	-2,01 [1,36; 2,66]
- od 2 tyg. do 2,3 roku (T2DM)	-1,58 (0,14)	-3,84 (0,14)	2,26 [1,88; 2,64]
- od 2 tyg. do 2,3 roku (bez T2DM)	-1,90 (0,20)	-3,18 (0,20)	1,29 [0,73; 1,85]

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; T2DM - cukrzyca typu 2.

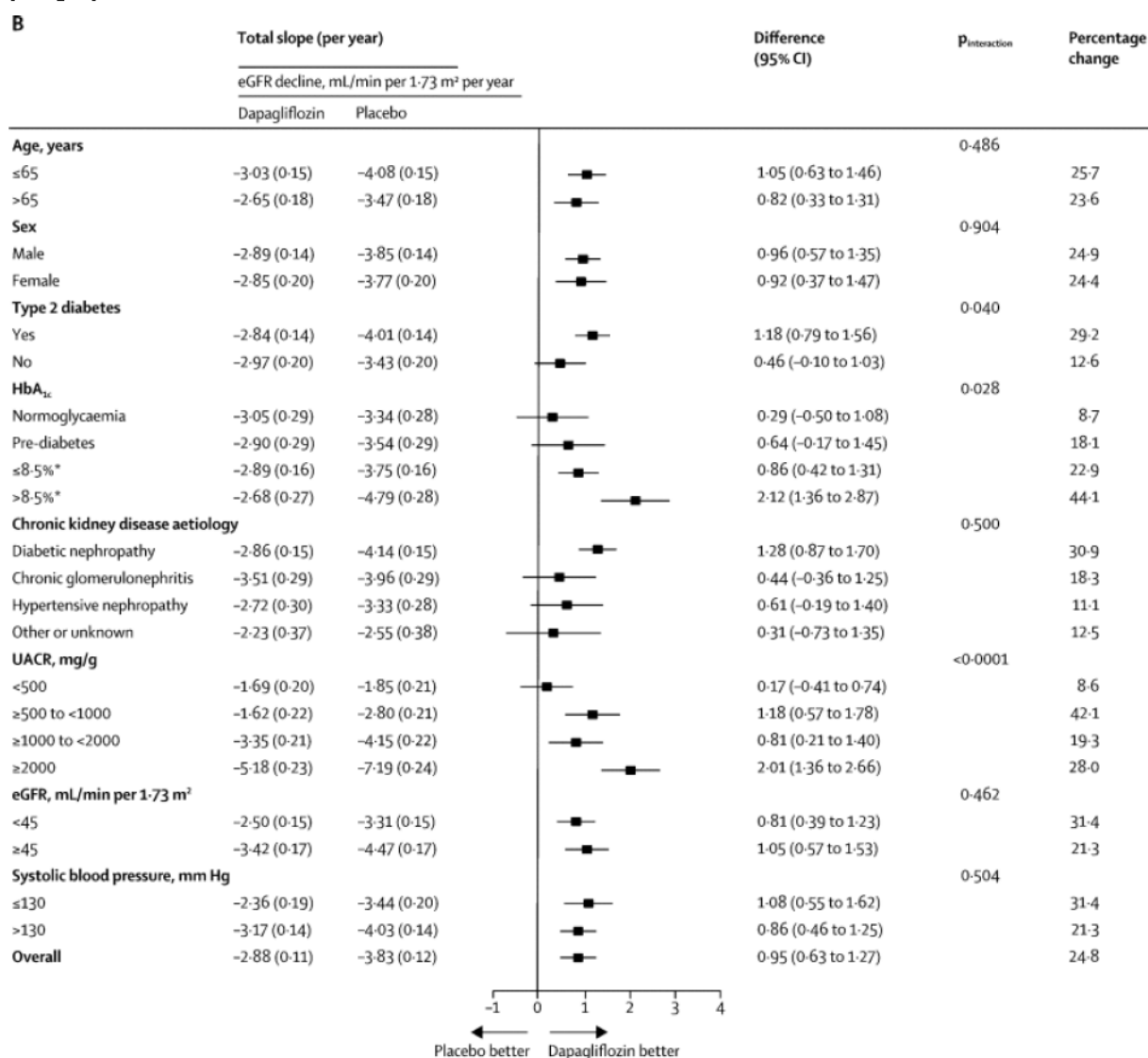
W badaniu DAPA-CKD przeprowadzono ocenę zmiany eGFR w czasie również w podgrupach chorych w zależności od m. in. wieku (≤ 65 lat, > 65 lat), płci (męska, żeńska), współwystępowania cukrzycy typu 2 (tak, nie), eGFR (< 45 ml/min/1,73 m², ≥ 45 ml/min/1,73 m²) czy ACR (≤ 1000 mg/g, > 1000 mg/g).

Zgodnie z wynikami badania DAPA-CKD, skuteczność dapagliflozyny w zakresie zmiany eGFR wykazano również w grupie z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy typu 2. U chorych z cukrzycą typu 2 różnica w redukcji eGFR pomiędzy grupami dapagliflozyny i placebo wyniosła MD=2,26 [95% CI: 1,88; 2,64], w porównaniu z MD=1,29 [95% CI: 0,73; 1,85] u chorych bez cukrzycy typu 2.

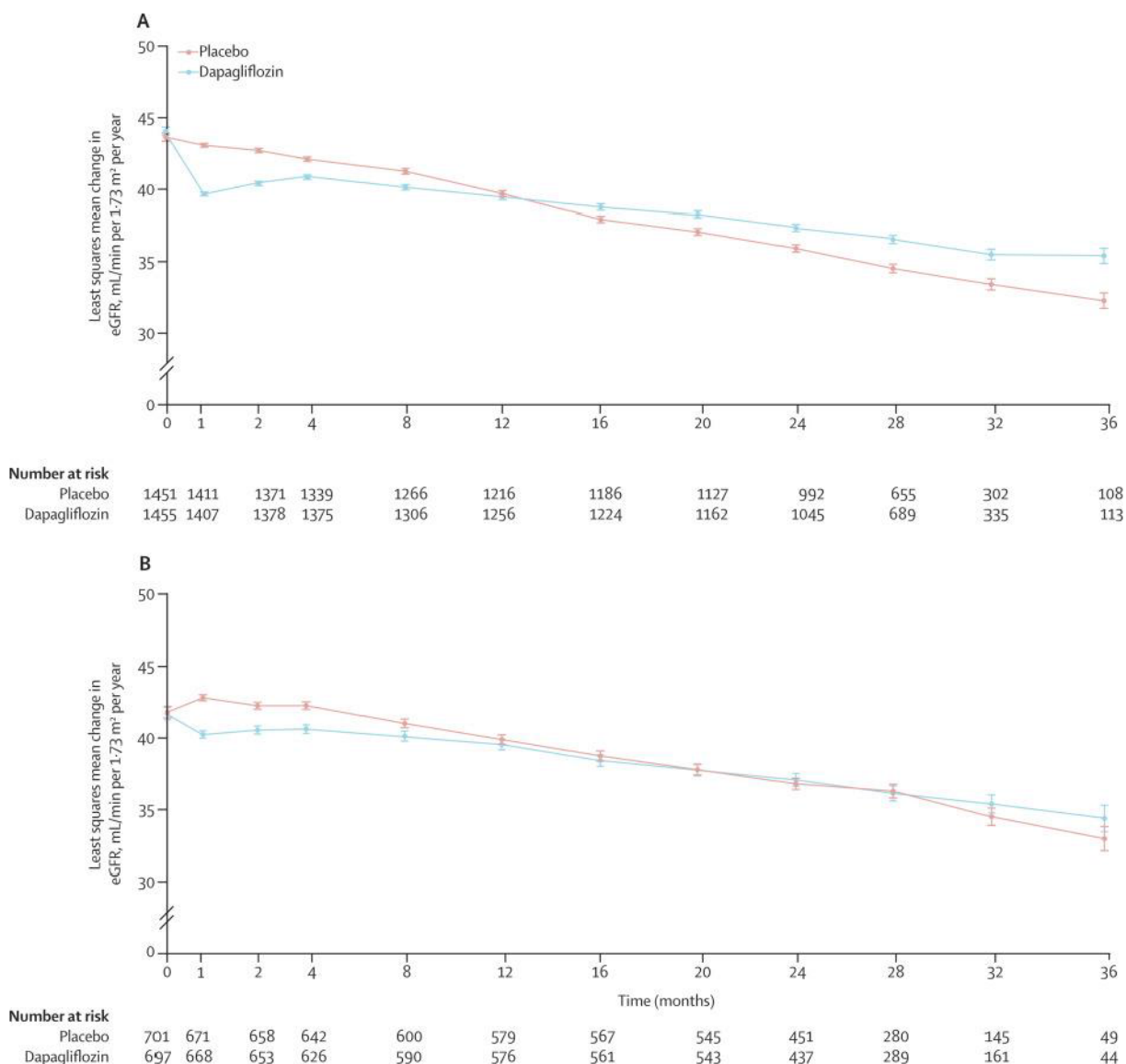
Rys. 41. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do 2 tyg. („acute effect”) oraz od 2. tyg. do końca leczenia („chronic effect”) w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.²⁶



Rys. 42. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do końca leczenia w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.²⁶



Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie u chorych z cukrzycą typu 2 (A) i bez cukrzycy typu 2 (B).²²

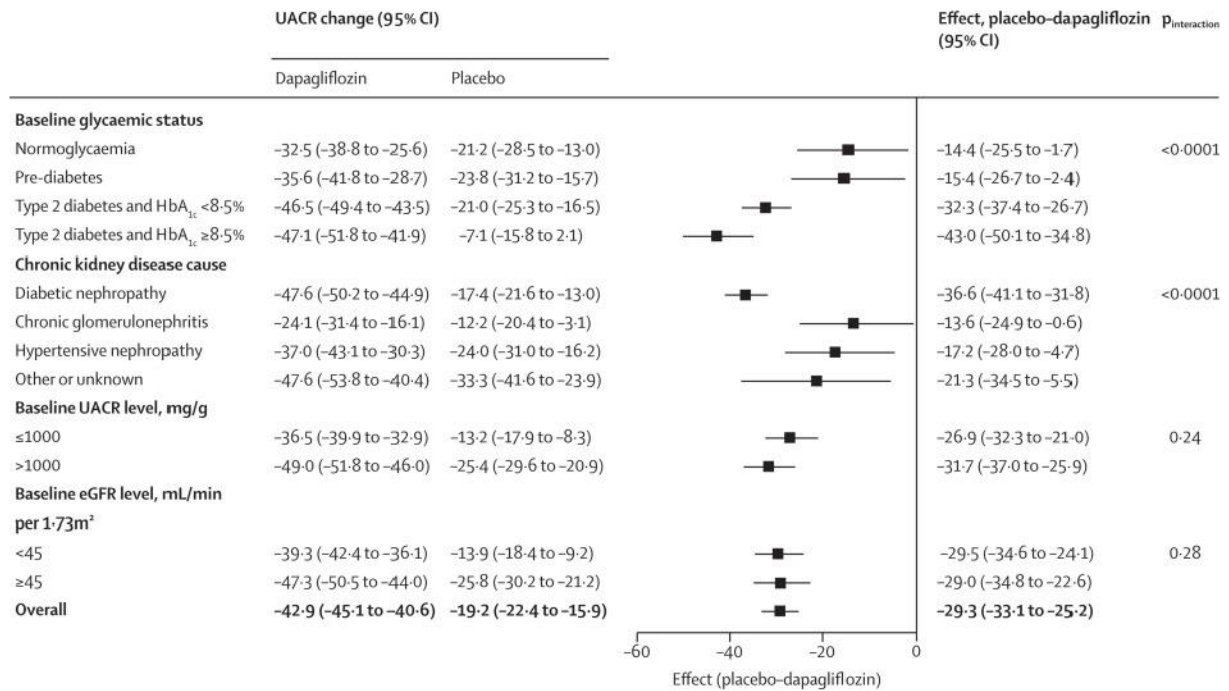


Spadek wartości eGFR na początku leczenia jest charakterystyczny dla wszystkich leków z grupy flozyn i związany jest z mechanizmem działania tej grupy leków. Co więcej, przejściowy spadek eGFR obserwowany jest również podczas rozpoczynania leczenia ACEI i sartanami. W związku z tym, w celu wiarygodnej oceny skuteczności leku pod względem redukcji wskaźnika eGFR, niezbędne są długoterminowe badania.²⁷

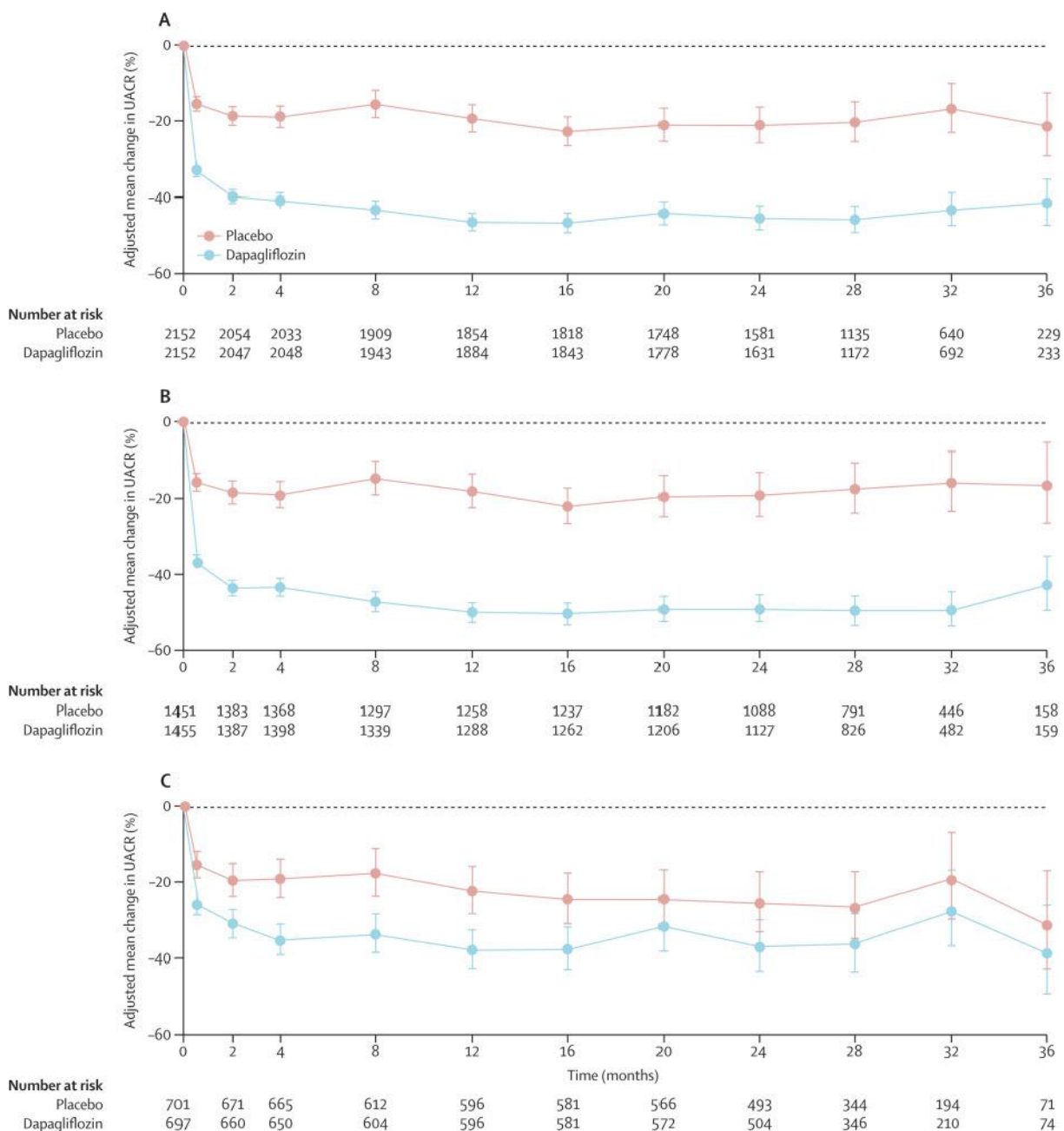
5.1.13 Zmiana ACR

Stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie większą redukcję poziomu ACR w porównaniu do grupy placebo (MD=-29,3 [95% CI: -33,1; -25,2]). Szczególnie duże różnice pomiędzy grupami obserwowano w subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 i HbA_{1c} ≥8,5% (MD=-43,0 [95% CI: -50,1; -34,8]), niemniej u chorych bez cukrzycy typu 2 różnica pomiędzy grupami również osiągnęła poziom istotności statystycznej (-14,4 [95% CI: -25,5; -1,7]).

Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w populacji całkowitej oraz podgrupach chorych z badania DAPA-CKD.



Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w czasie w populacji całkowitej (A), subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 (B) oraz w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 (C).

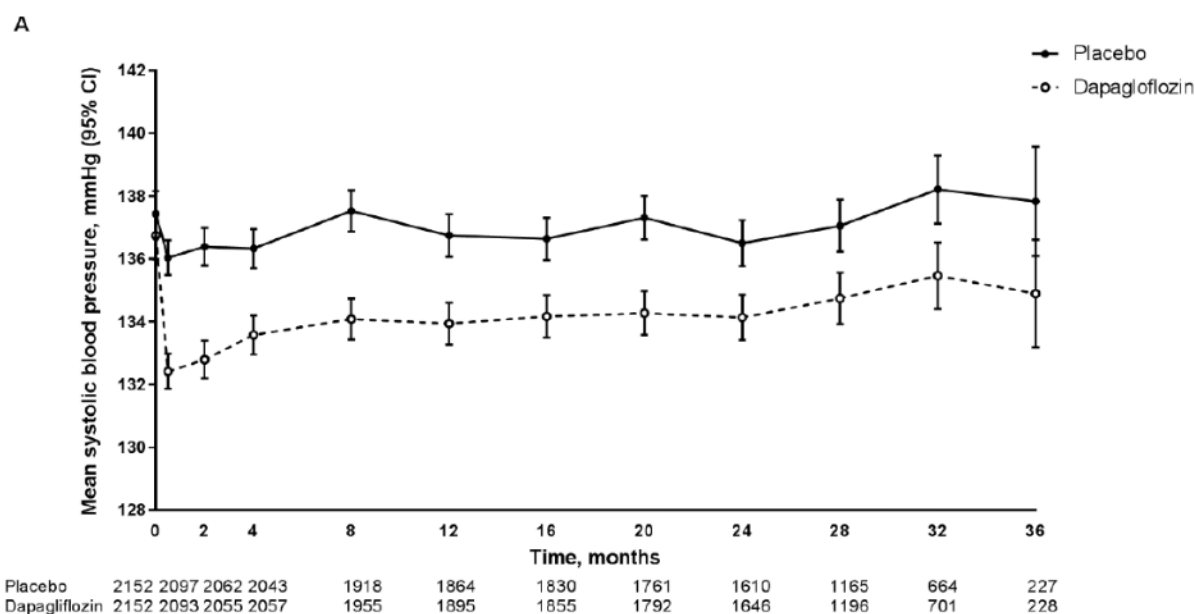


5.1.14 Zmiana ciśnienia krwi

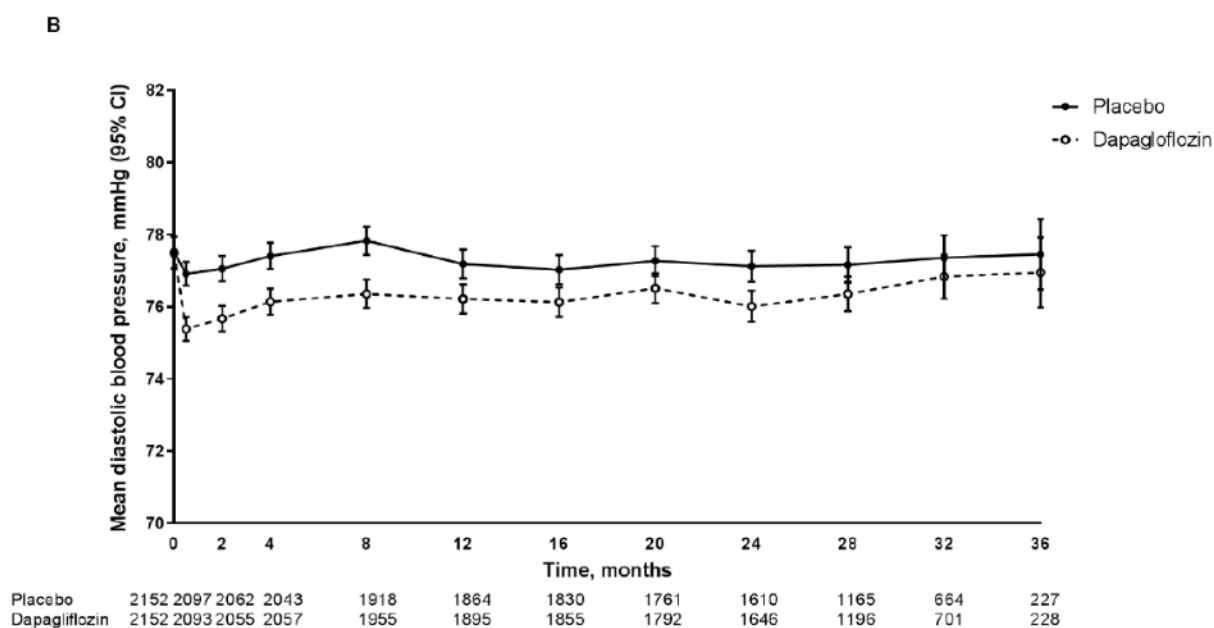
Stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi w porównaniu do placebo w całym okresie badania DAPA-CKD (odpowiednio MD=2,9 mmHg [95% CI: 2,3; 3,6], $p<0,0001$ oraz MD=1,0 mmHg [95% CI: 0,6; 1,4], $p<0,0001$).

Poziom skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi był niższy w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu do grupy placebo w całym okresie badania DAPA-CKD.

Rys. 46. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.



Rys. 47. Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.



5.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane

Ocenę skuteczności dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² z przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD - dane nieopublikowane.

W analizie skuteczności uwzględniono następujące punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR;
- schyłkowa niewydolność nerek;
- $eGFR < 15$ ml/min/1,73 m²;
- długoterminowa dializoterapia;
- przeszczep nerki;
- zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca;
- zgon niezależnie od przyczyny.



Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych [REDAKTOWANE] pacjentów randomizowanych - [REDAKTOWANE] w grupie dapagliflozyny i [REDAKTOWANE] w grupie placebo. Analizę przeprowadzono na podstawie danych nieopublikowanych, dostarczonych przez Wnioskodawcę.


Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 48. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane.








Punkt końcowy	DAPA (████████)		PLA (████████)		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	████████	████████	████████	████████	████████	████████
$\geq 50\%$ redukcja eGFR	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Schyłkowa niewydolność nerek	████████	████████	████████	████████	████████	████████
eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Długoterminowa dializoterapia	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Przeszczep nerki	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zgon z przyczyn nerkowych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Drugorzędowe punkty końcowe						
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Zgon niezależnie od przyczyny	████████	████████	████████	████████	████████	████████

5.2.1 Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV

W badaniu DAPA-CKD wykazano  redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo () w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo  w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

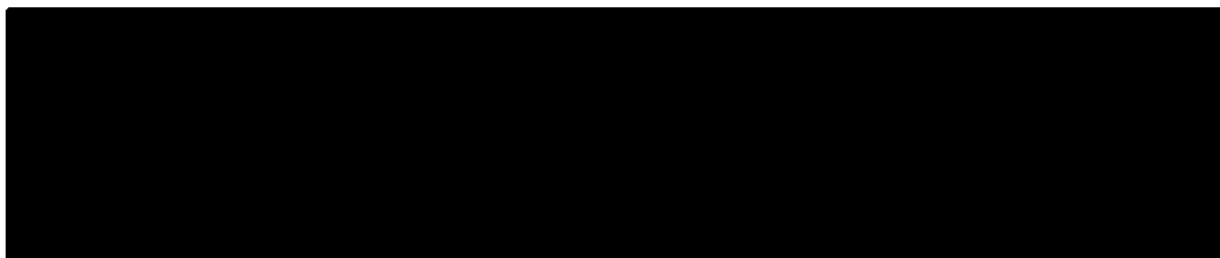
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV							

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy.

Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń na 100 pacjento-lat zdefiniowanych w ramach pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV) niż w ramieniu placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej

Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV	■	■	■ ■	■	■ ■	■

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; CV - sercowo-naczyniowy.

5.2.2 $\geq 50\%$ redukcja eGFR

Stosowanie dapagliflozyny w badaniu DAPA-CKD związane było z ■ zmniejszeniem ryzyka $\geq 50\%$ redukcji eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo ■ w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

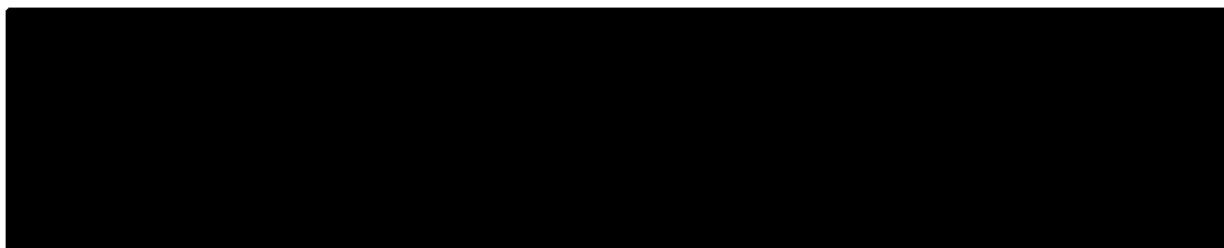
Obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja eGFR, w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo ■ w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR							

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



$\geq 50\%$ redukcja eGFR - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m²

U chorych leczonych dapagliflozyną obserwowano mniej zdarzeń $\geq 50\%$ redukcji eGFR na 100 pacjento-lat niż u chorych leczonych placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m², ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej

Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR						

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; *założenie o rozkładzie normalnym.

5.2.3 Schyłkowa niewydolność nerek

Wykazano [redacted] redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo [redacted] w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m². Stosowanie dapagliflozyny związane było również z [redacted] redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR <15 ml/min/1,73 m² [redacted] redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii [redacted] oraz [redacted] redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii [redacted].

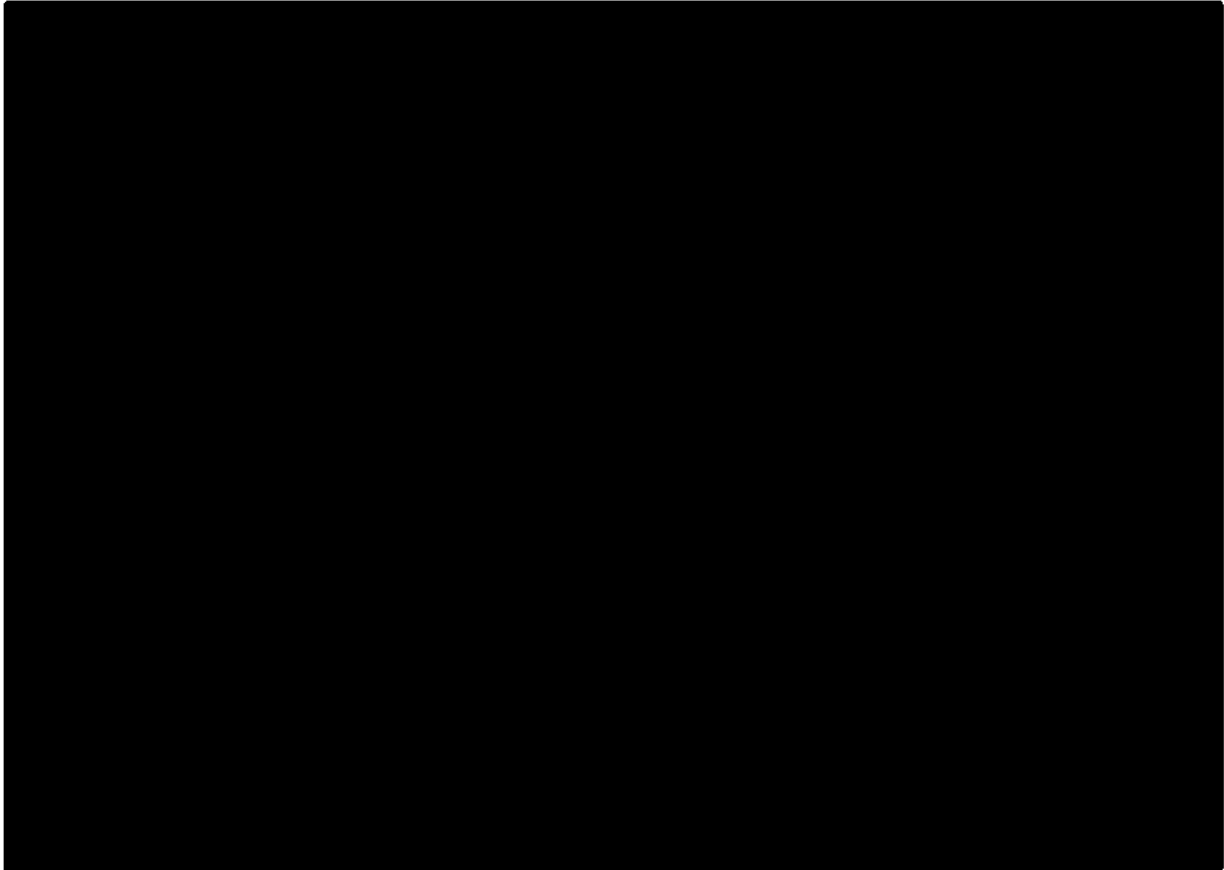
W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo odsetki chorych ze schyłkową niewydolnością nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² [redacted], eGFR <15 ml/min/1,73 m² [redacted] długoterminową dializoterapią [redacted] oraz przeszczepem nerki [redacted].

Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

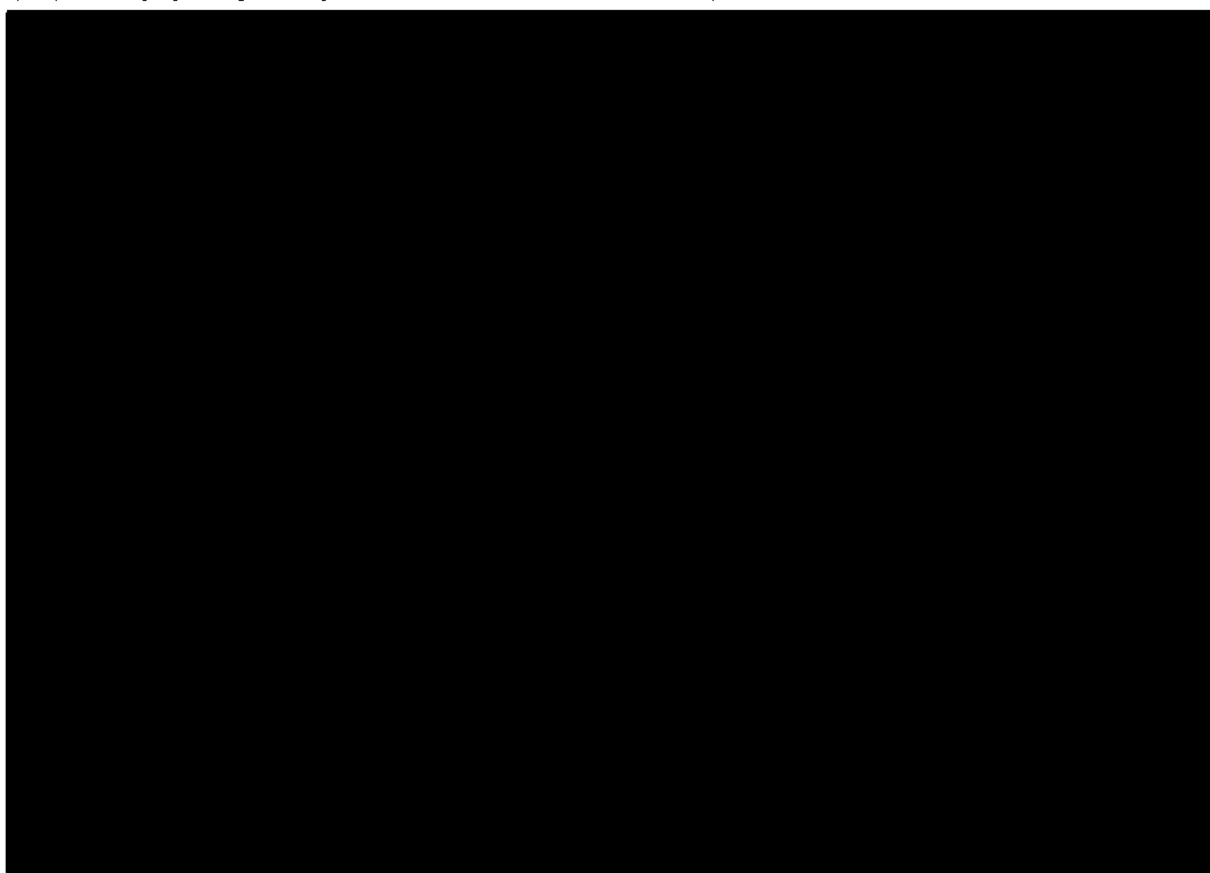
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Schyłkowa niewydolność nerek	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Długoterminowa dializoterapia	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przeszczep nerki	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego.

Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat schyłkowej niewydolności nerek, osiągnięcia eGFR <15 ml/min/1,73 m², długoterminowej dializoterapii oraz przeszczepu nerki były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej



Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Schyłkowa niewydolność nerek	████	████	████████ ████████	██	████████ ████████	██
eGFR <15 ml/min/1,73 m ²	████	████	████████ ████████	██	████████ ████████	██
Długoterminowa dializoterapia	████	████	████████ ████████	██	████████ ████████	██

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Przeszczep nerki	■	■	■ ■	■	■ ■	■

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; *założenie o rozkładzie normalnym.

5.2.4 Zgon z przyczyn nerkowych

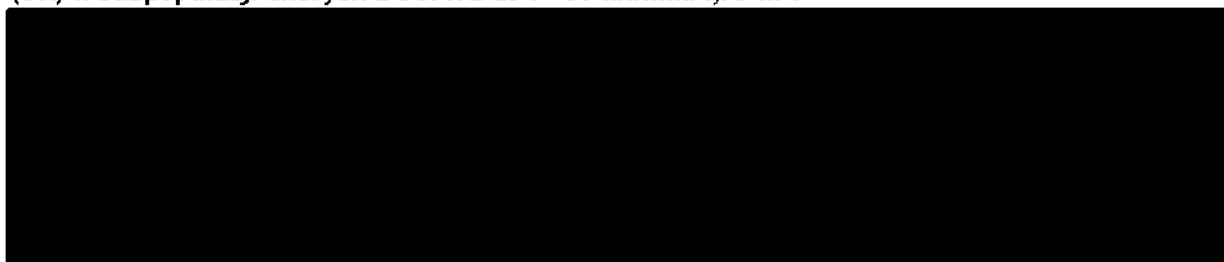
Wykazano ■ redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej ■

Częstości występowania zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² ■

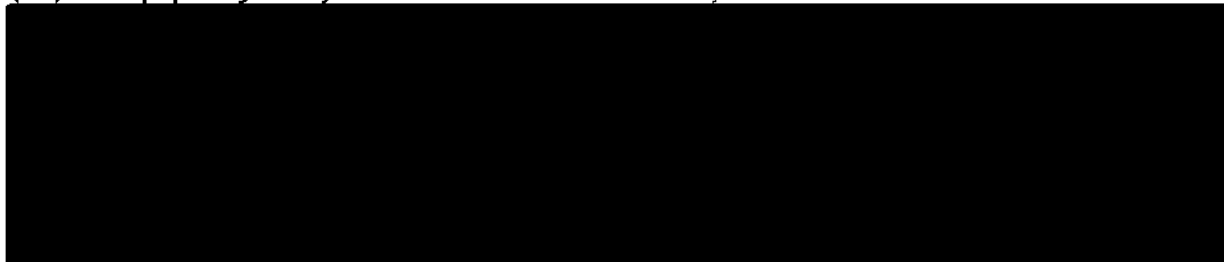
Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn nerkowych	■	■	■	■	■	■	■

Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn nerkowych na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej [redacted]

Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn nerkowych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

*założenie o rozkładzie normalnym

5.2.5 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wykazano [redacted] redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej [redacted]

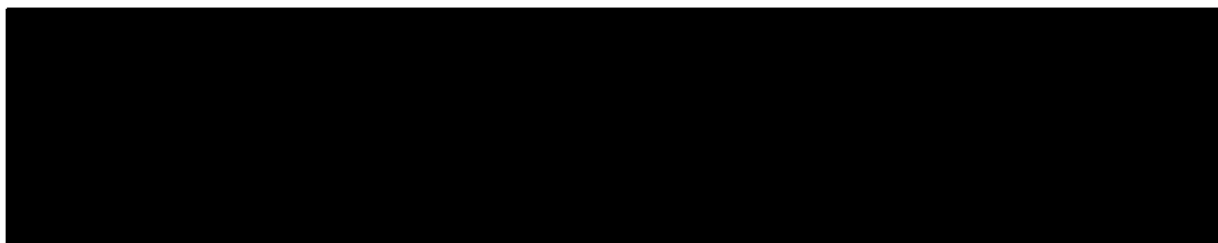
W grupie dapagliflozyny obserwowano mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m², jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej [redacted]

Tab. 57. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

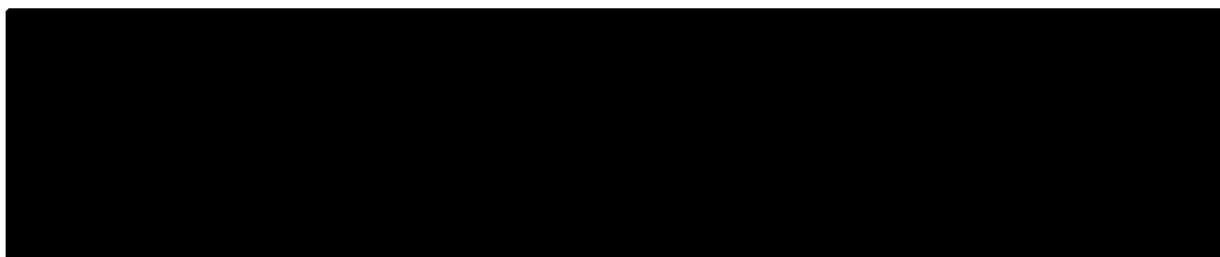
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI], p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CV - sercowo-naczyniowy.

Rys. 56. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 57. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej

Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV	■	■	■	■	■	■

CV - sercowo-naczyniowy; *założenie o rozkładzie normalnym.

5.2.6 Zgon niezależnie od przyczyny

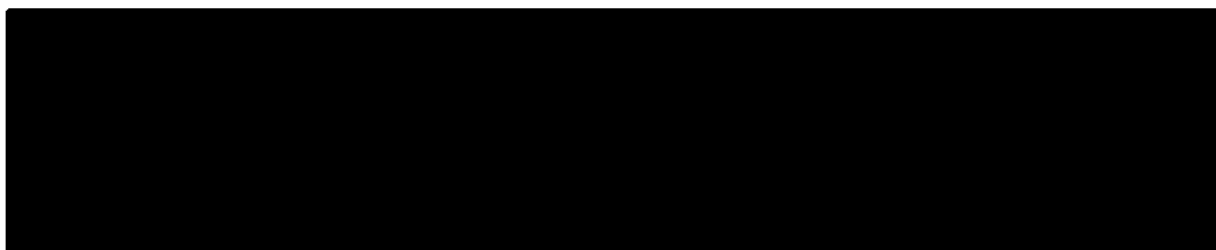
Stosowanie dapagliflozyny związane było z ■ redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny w porównaniu ze stosowaniem placebo ■ w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² ■

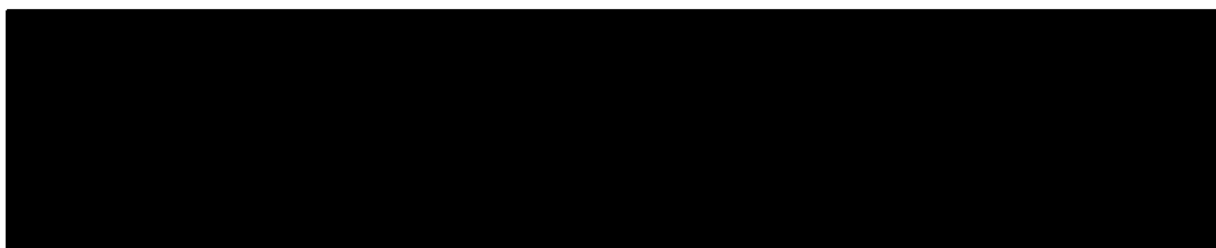
Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon niezależnie od przyczyny	■	■	■	■	■	■	■

Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Rys. 59. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu niezależnie od przyczyny na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej

Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon niezależnie od przyczyny	■	■	■ ■	■	■ ■	■

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.2.7 $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych

U chorych stosujących dapagliflozynę wykazano ■ zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych w porównaniu do grupy placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²

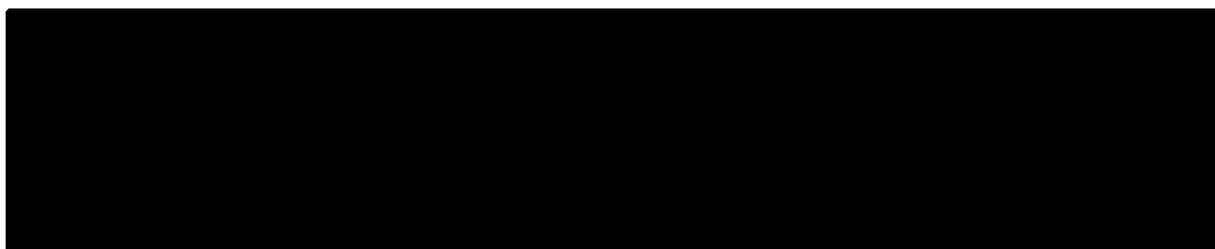
$\geq 50\%$ redukcję eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²

Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

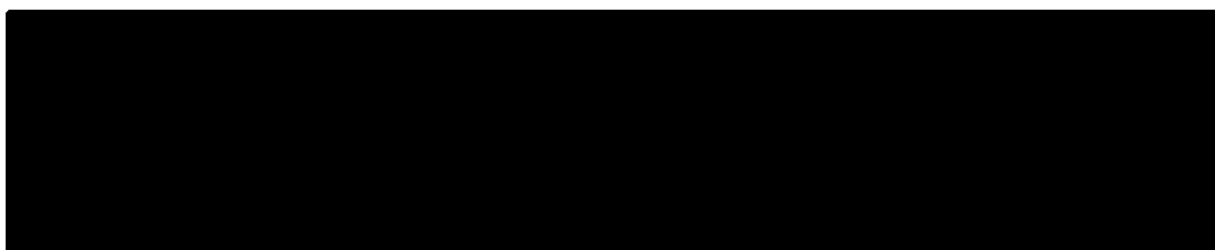
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych							

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

Rys. 60. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń

Liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych były mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej [redacted]

Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
$\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	■	■	■ ■	■	■ ■	■

eGFR - współczynnik przesączenia kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; *zatożenie o rozkładzie normalnym.

5.2.8 Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF

Stosowanie dapagliflozyny związane było z ■ redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu ze stosowaniem placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² ■

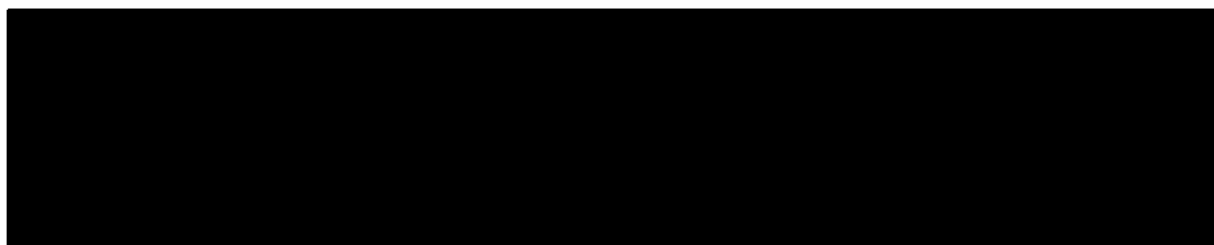
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² ■

Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².

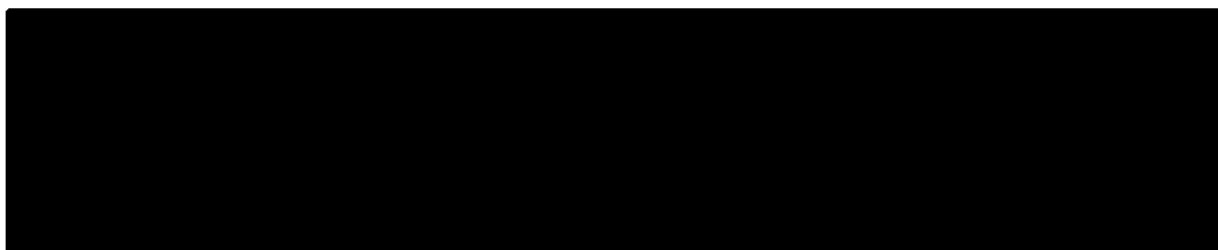
Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	■	■	■	■	■	■	■

CV - sercowo-naczyniowy; HF - niewydolność serca.

Rys. 62. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m².



Rys. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń

W grupie dapagliflozyny obserwowano mniej zdarzeń zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca na 100 pacjento-lat niż w grupie placebo w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²., jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej

Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF	█	█	█ █	█	█ █	█

CV - sercowo-naczyniowy; HF - niewydolność serca; *założenie o rozkładzie normalnym.

6 Analiza bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki;
- zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania;
- poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA;
- poszczególne poważne zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na danych 4 298 pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*. Analizowane wyniki pochodzą z publikacji Heerspink 2020²² (i załącznika do tej publikacji). W ramach poważnych zdarzeń niepożądanych w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA oraz poszczególnych poważnych zdarzeń niepożądanych uwzględniono zdarzenia, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup.

Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N=2 149), n (%)	PLA (N=2 149), n (%)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	118 (5,5)	123 (5,7)
Poważne zdarzenia niepożądane	633 (29,5)	729 (33,9)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	106 (4,9)	159 (7,4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania	272 (12,7)	268 (12,5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki	39 (1,8)	31 (1,4)
Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem	275 (12,8)	222 (10,3)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Amputacja	35 (1,6)	39 (1,8)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0,0)	2 (<0,1)
Złamania	85 (4,0)	69 (3,2)

Punkt końcowy	Badanie DAPA-CKD	
	DAPA (N=2 149), n (%)	PLA (N=2 149), n (%)
Nerkowe zdarzenia niepożądane	155 (7,2)	188 (8,7)
Ciężka hipoglikemia	14 (0,7)	28 (1,3)
Zmniejszenie objętości osocza	127 (5,9)	90 (4,2)
Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA*		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	193 (9,0)	207 (9,6)
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)	59 (2,7)	71 (3,3)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	49 (2,3)	84 (3,9)
Zaburzenia układu nerwowego	87 (4,0)	91 (4,2)
Zaburzenia serca	145 (6,7)	216 (10,1)
Zaburzenia naczyniowe	56 (2,6)	58 (2,7)
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	48 (2,2)	58 (2,7)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	66 (3,1)	63 (2,9)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	18 (0,8)	21 (1,0)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	24 (1,1)	30 (1,4)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	119 (5,5)	170 (7,9)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	40 (1,9)	54 (2,5)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	61 (2,8)	60 (2,8)
Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane*		
Zapalenie płuc	44 (2,0)	70 (3,3)
Udar niedokrwienny	22 (1,0)	28 (1,3)
Niewydolność serca	39 (1,8)	59 (2,7)
Ostry zawał mięśnia sercowego	32 (1,5)	46 (2,1)
Niestabilna dławica piersiowa	14 (0,7)	22 (1,0)
Zastoinowa niewydolność serca	13 (0,6)	22 (1,0)
Ostre uszkodzenie nerek	39 (1,8)	52 (2,4)
Schyłkowa niewydolność nerek	26 (1,2)	36 (1,7)
Przewlekła choroba nerek	20 (0,9)	31 (1,4)
Zgon	15 (0,7)	27 (1,3)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek	54 (2,5)	69 (3,2)

MedDRA - międzynarodowa klasyfikacja układów i narządów; *przedstawiono zdarzenia występujące u $\geq 1\%$ pacjentów w jednej z analizowanych grup.

6.1 Populacja całkowita z badania DAPA-CKD

6.1.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

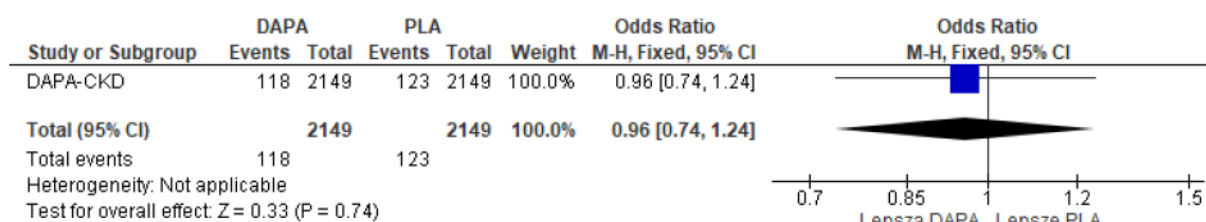
W badaniu DAPA-CKD wykazano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,24], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

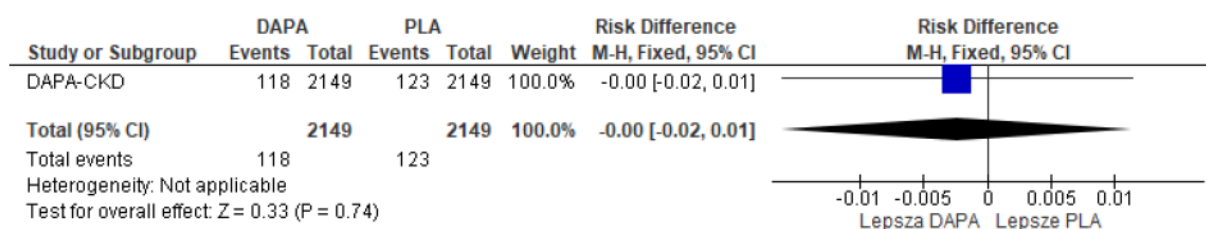
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN powodujące przerwanie leczenia	2 149/ 2 149	0,96 [0,74; 1,24]	ns	-0,002 [-0,02; 0,01]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).



Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).



6.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

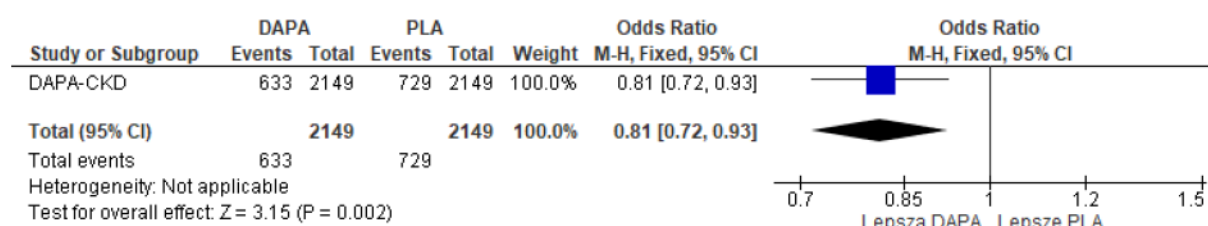
Poważne zdarzenia niepożądane występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną niż u chorych stosujących placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,72; 0,93], p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=23 [95% CI: 14; 60]).

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane.

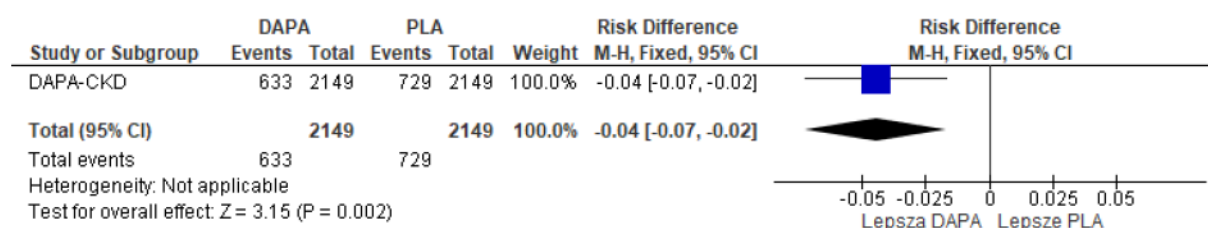
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Poważne ZN	2 149/ 2 149	0,81 [0,72; 0,93]	0,002	-0,04 [-0,07; -0,02]	0,002	23 [14; 60]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



6.1.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu

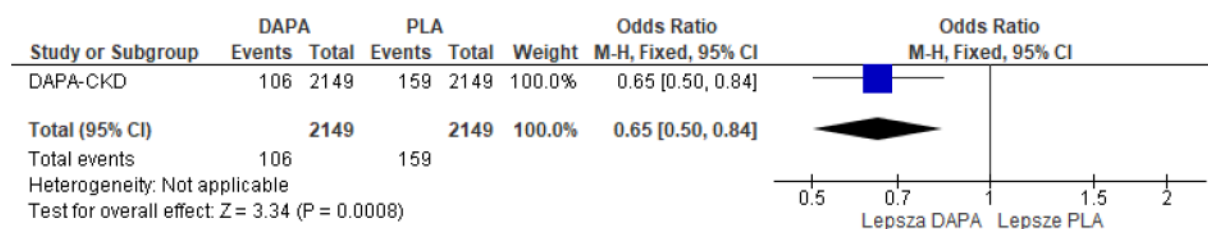
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu była istotnie statystycznie mniejsza w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,84], p=0,0008; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0008; NNT_{2,4 roku}=41 [95%CI: 26; 98]).

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.

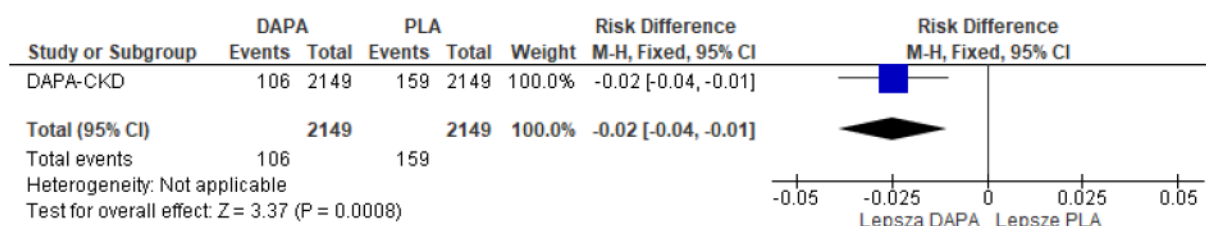
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
ZN prowadzące do zgonu	2 149/ 2 149	0,65 [0,50; 0,84]	0,0008	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,0008	41 [26; 98]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR).



Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD).



6.1.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania

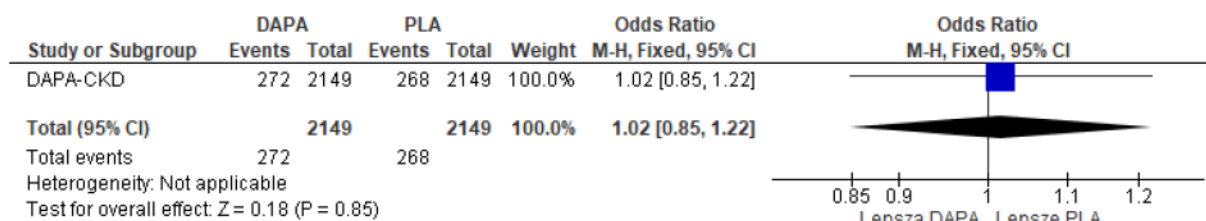
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania były porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania.

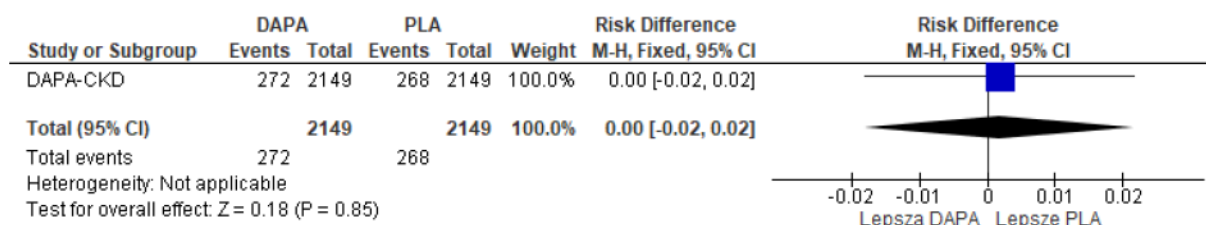
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do zmiany dawkowania	2 149/ 2 149	1,02 [0,85; 1,22]	ns	0,002 [-0,02; 0,02]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (OR).



Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (RD).



6.1.5 Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki

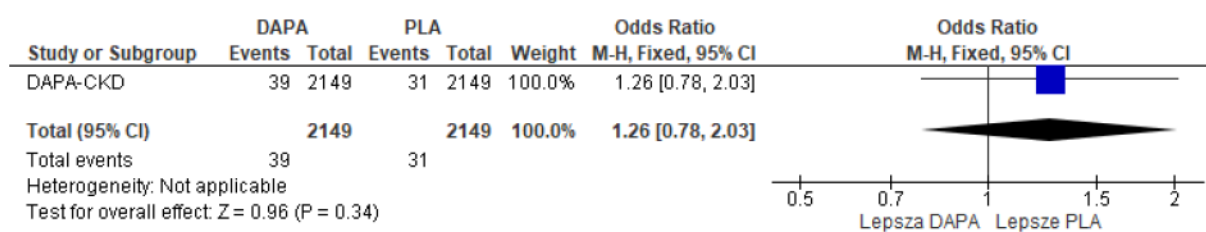
Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki występowały ze zbliżoną częstością u chorych stosujących dapagliflozynę i placebo (OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,03], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki.

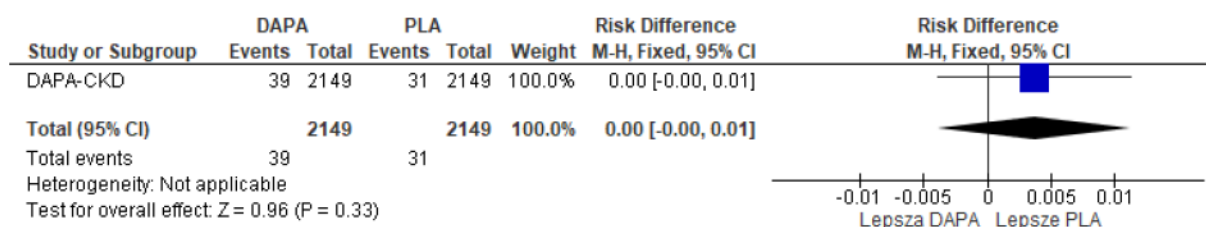
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN prowadzące do redukcji dawki	2 149 / 2 149	1,26 [0,78; 2,03]	ns	0,004 [-0,004; 0,01]	ns	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (OR).



Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (RD).



6.1.6 Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem

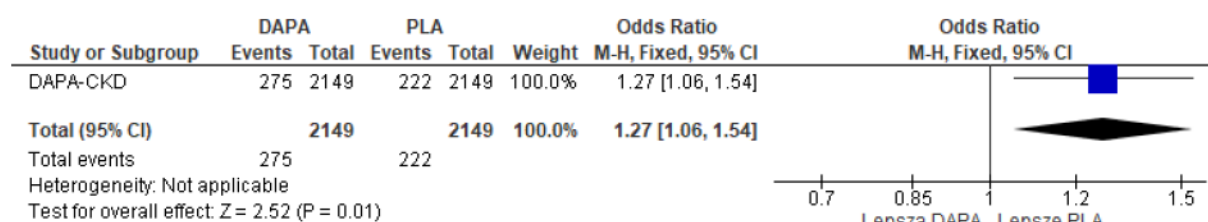
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem raportowano z istotnie statystycznie większą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,27 [95%CI: 1,06; 1,54], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=40 [95%CI: 22; 179]).

Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem.

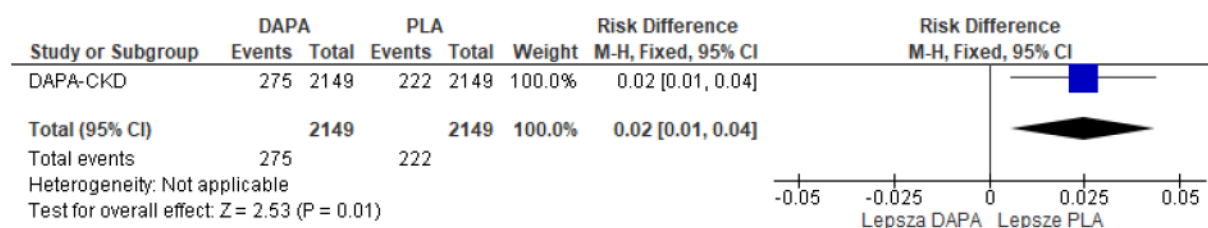
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ZN mające możliwy związek z leczeniem	2 149/ 2 149	1,27 [1,06; 1,54]	0,01	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	40 [22; 179]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (OR).



Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (RD).



6.1.7 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

Spośród zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania amputacja, cukrzycowa kwasica ketonowa, złamania i nerkowe zdarzenia niepożądane występowały z porównywalnymi częstościami w grupach dapagliflozyny i placebo (amputacja: OR=0,90 [95%CI: 0,57; 1,42], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; cukrzycowa kwasica ketonowa: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,003; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; złamania: OR=1,24 [95%CI: 0,90; 1,72], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,004; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; nerkowe zdarzenia niepożądane: OR=0,81 [95%CI: 0,65; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na).

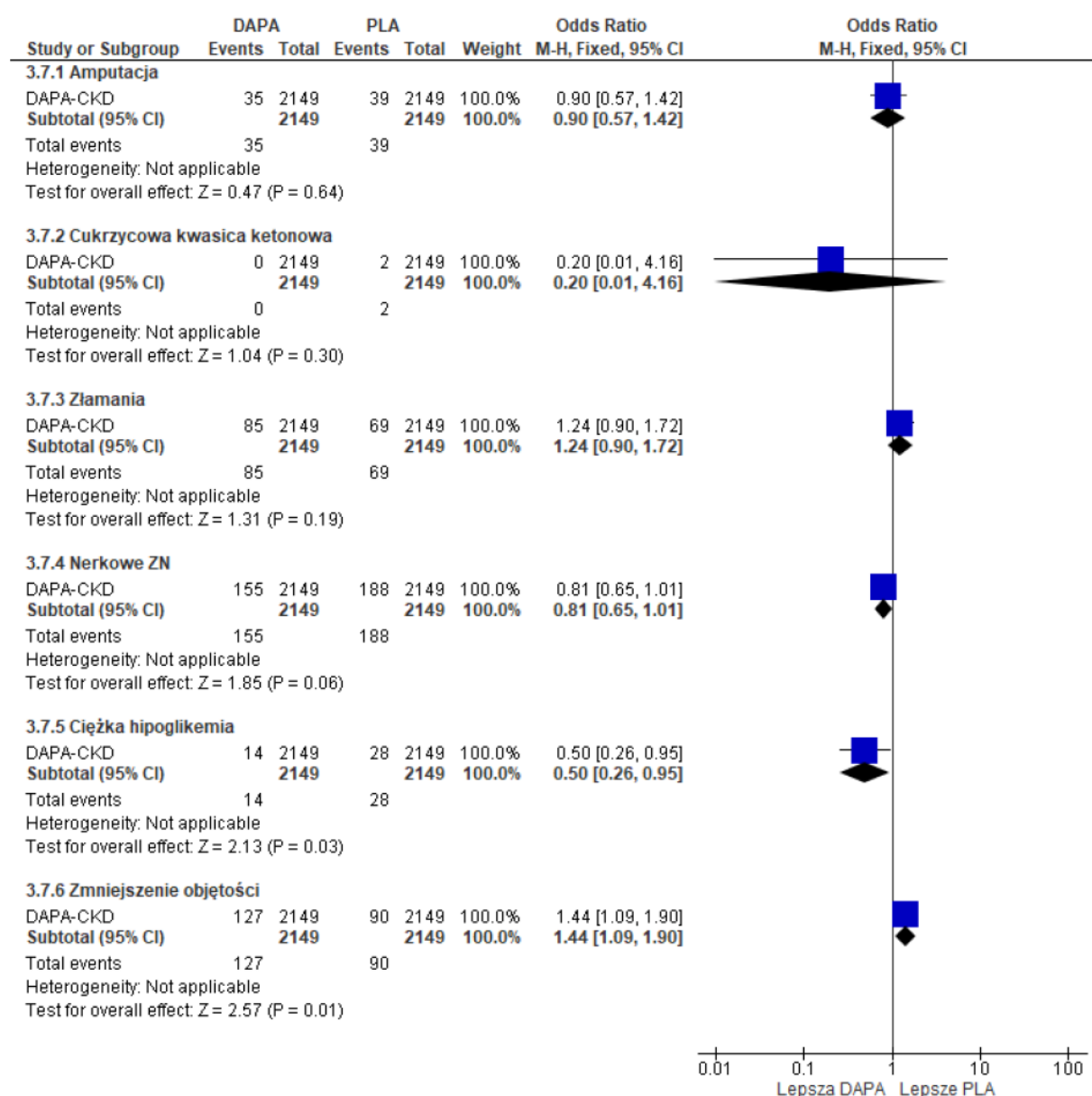
W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie częstsze występowanie zmniejszenia objętości osocza (OR=1,44 [95%CI: 1,09; 1,90], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=58 [95%CI: 33; 241]), natomiast w grupie placebo - istotnie statystycznie częstsze występowanie ciężkiej hipoglikemii (OR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,95], p=0,03; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,03; NNT_{2,4 roku}=154 [95% CI: 81; 1573]).

Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.

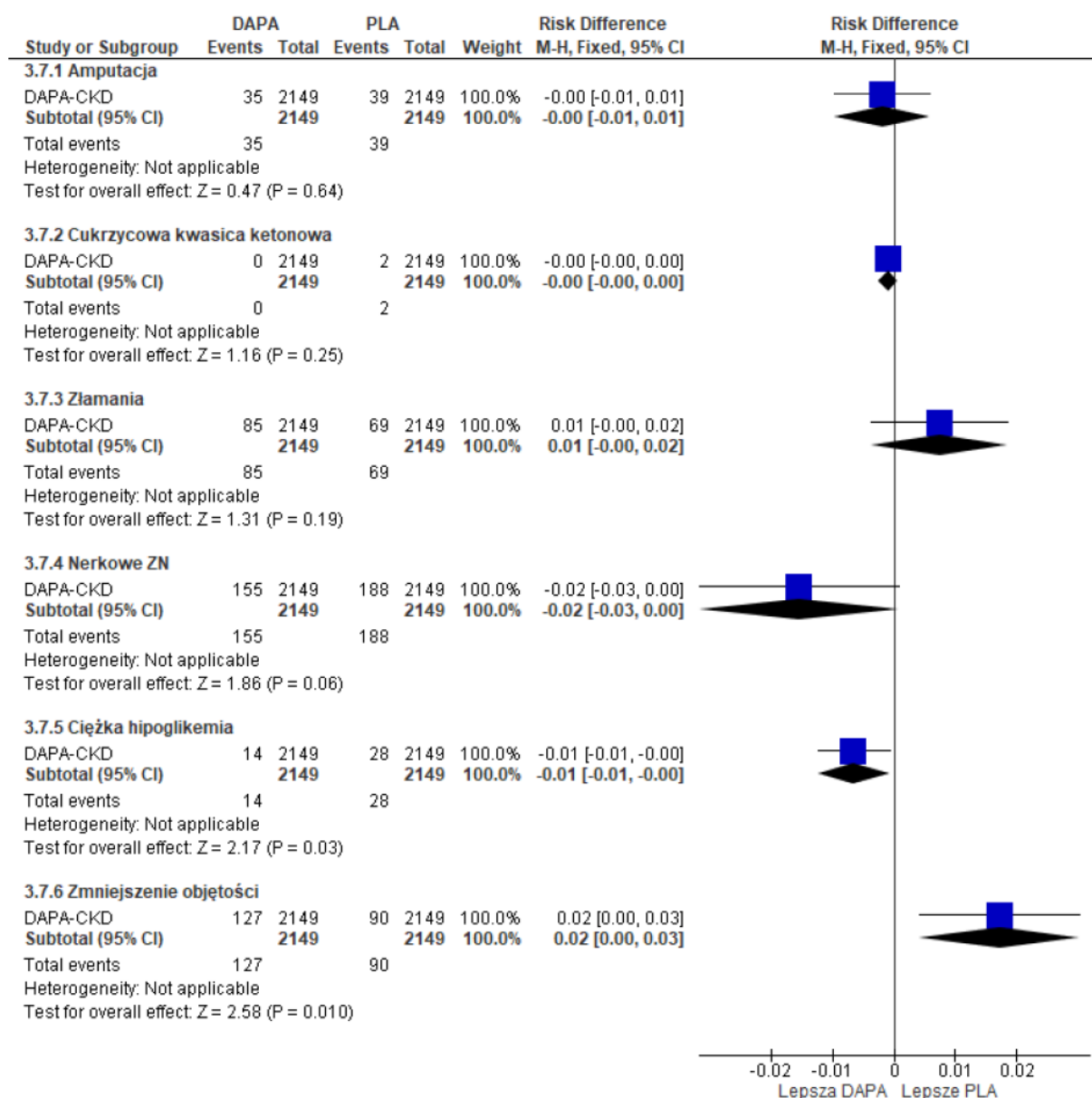
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH/NNT [95%CI]
Amputacja	2 149/ 2 149	0,90 [0,57; 1,42]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Cukrzycowa kwasica ketonowa	2 149/ 2 149	0,20 [0,01; 4,16]	ns	-0,001 [-0,003; 0,001]	ns	na
Złamania	2 149/ 2 149	1,24 [0,90; 1,72]	ns	0,01 [-0,004; 0,02]	ns	na
Nerkowe ZN	2 149/ 2 149	0,81 [0,65; 1,01]	ns	-0,02 [-0,03; 0,001]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	2 149/ 2 149	0,50 [0,26; 0,95]	0,03	-0,01 [-0,01; -0,001]	0,03	154 [81; 1573]
Zmniejszenie objętości osocza	2 149/ 2 149	1,44 [1,09; 1,90]	0,01	0,02 [0,004; 0,03]	0,01	58 [33; 241]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR).



Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (RD).



6.1.8 Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA

Spośród zdarzeń niepożądanych w podziale na poszczególne kategorie wg MedDRA, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, w grupie dapagliflozyny z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie placebo obserwowano wystąpienie:

- zaburzeń metabolizmu i odżywiania (OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,82], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=62 [95% CI: 38; 169]);
- zaburzeń serca (OR=0,65 [95%CI: 0,52; 0,81], p=0,0001; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,02], p<0,0001; NNT_{2,4 roku}=31 [95% CI: 21; 61]);

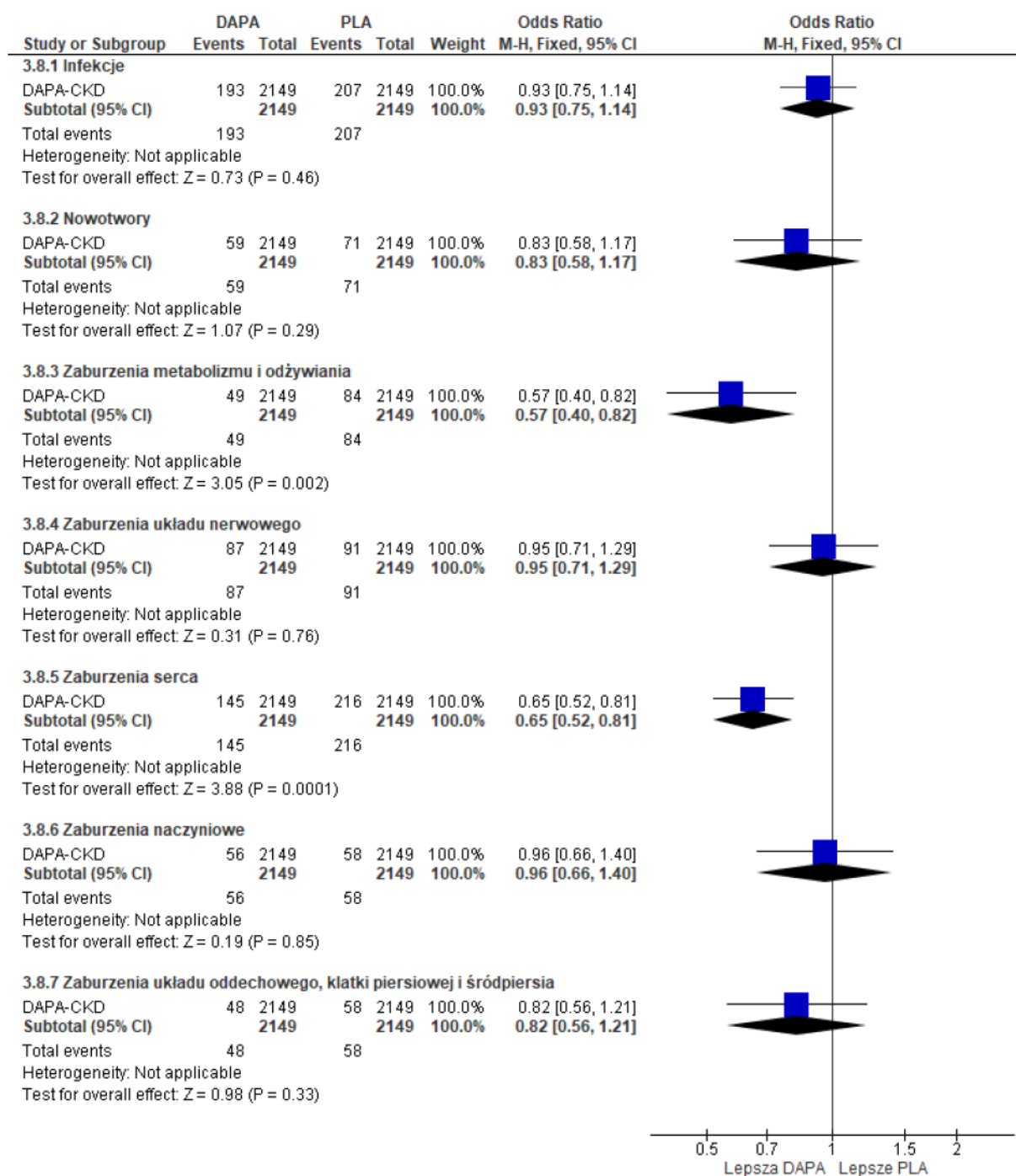
- zaburzeń żołądkowo-jelitowych (OR=0,09 [95%CI: 0,04; 0,21], p<0,00001; RD=-0,03 [95%CI: -0,03; -0,02], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=38 [95% CI: 30; 53]);
- zaburzeń nerek i układu moczowego (OR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=43 [95% CI: 26; 114]).

Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na poszczególne kategorie wg MedDRA, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, były porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo.

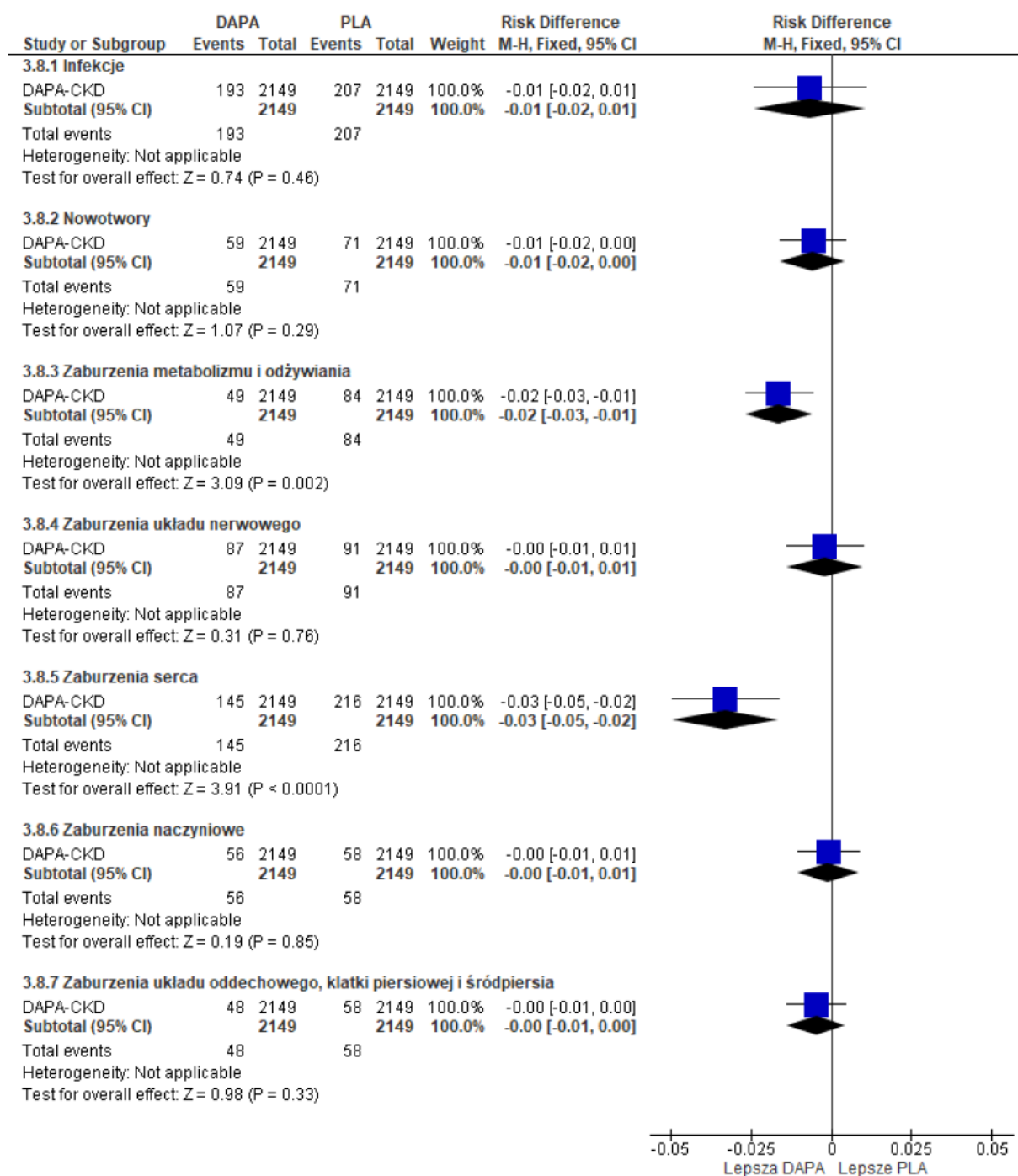
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.

Poważne zdarzenia niepożądane wg MedDRA	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 149/ 2 149	0,93 [0,75; 1,14]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Choroby nowotworowe (w tym torbiele i polipy)	2 149/ 2 149	0,83 [0,58; 1,17]	ns	-0,01 [-0,02; 0,001]	ns	na
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 149/ 2 149	0,57 [0,40; 0,82]	0,002	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,002	62 [38; 169]
Zaburzenia układu nerwowego	2 149/ 2 149	0,95 [0,71; 1,29]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia serca	2 149/ 2 149	0,65 [0,52; 0,81]	0,0001	-0,03 [-0,05; -0,02]	<0,0001	31 [21; 61]
Zaburzenia naczyniowe	2 149/ 2 149	0,96 [0,66; 1,40]	ns	-0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	2 149/ 2 149	0,82 [0,56; 1,21]	ns	-0,005 [-0,01; 0,005]	ns	na
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 149/ 2 149	0,09 [0,04; 0,21]	<0,0001	-0,03 [-0,03; -0,02]	<0,0001	38 [30; 53]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2 149/ 2 149	0,86 [0,45; 1,61]	ns	-0,001 [-0,01; 0,004]	ns	na
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 149/ 2 149	0,80 [0,46; 1,37]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 149/ 2 149	0,68 [0,54; 0,87]	0,002	-0,02 [-0,04; -0,01]	0,002	43 [26; 114]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	2 149/ 2 149	0,74 [0,49; 1,11]	ns	-0,01 [-0,02; 0,002]	ns	na
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	2 149/ 2 149	1,02 [0,71; 1,46]	ns	0,0005 [-0,01; 0,01]	ns	na

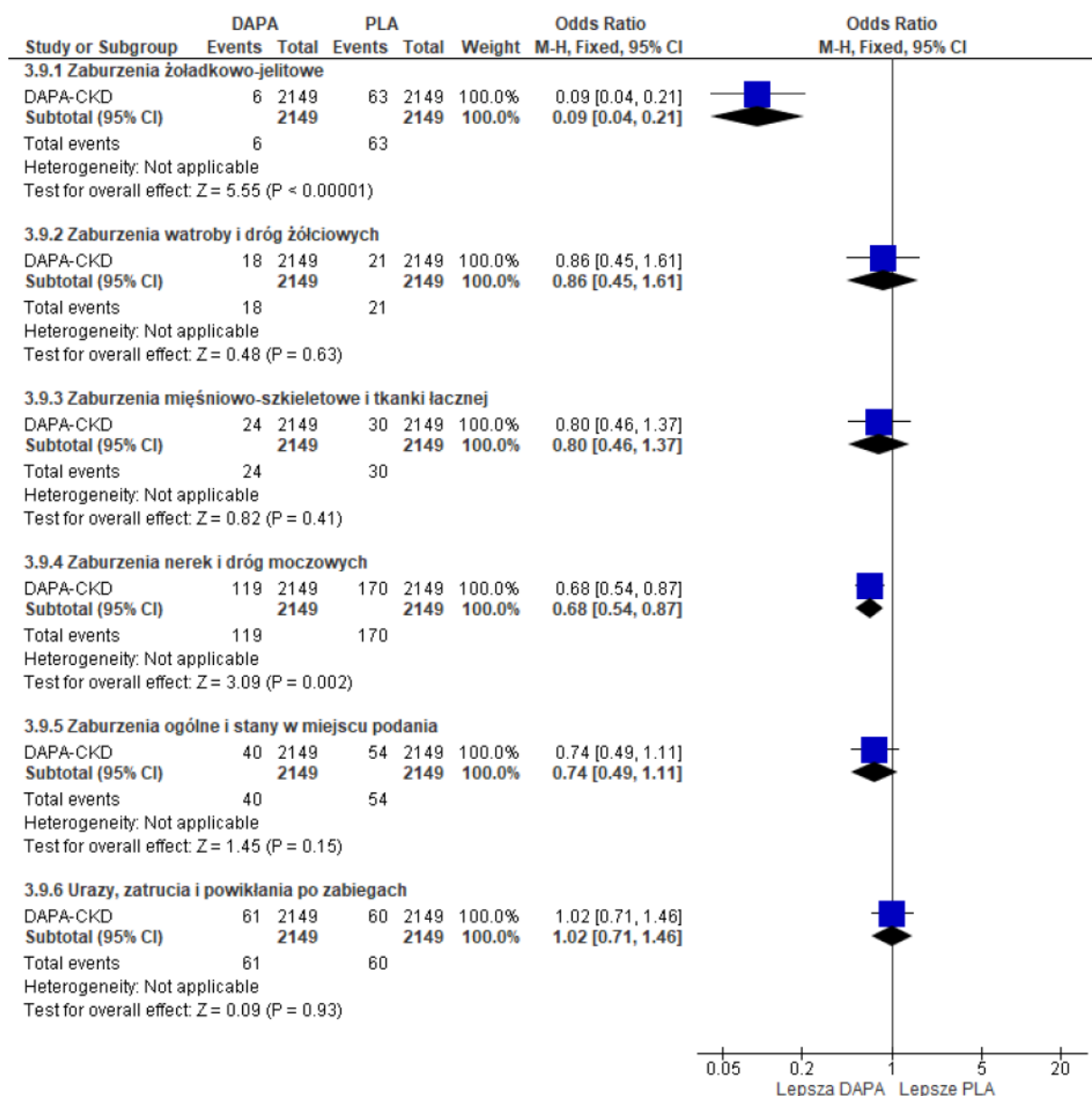
Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (OR).



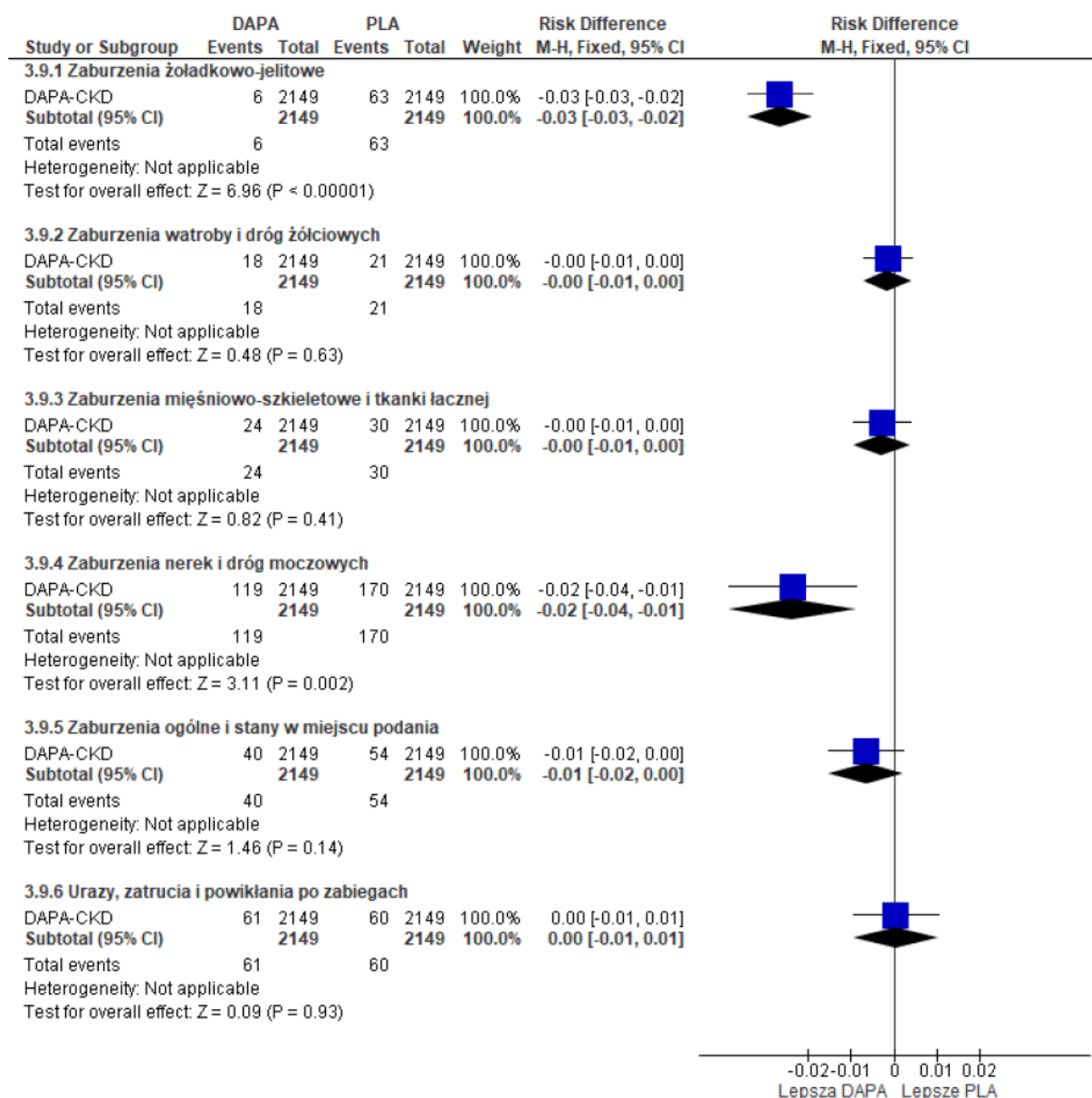
Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (RD).



Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (OR).



Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (RD).



6.1.9 Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane

Spośród poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, w grupie dapagliflozyny z istotnie statystycznie mniejszą częstością niż w grupie placebo obserwowano wystąpienie:

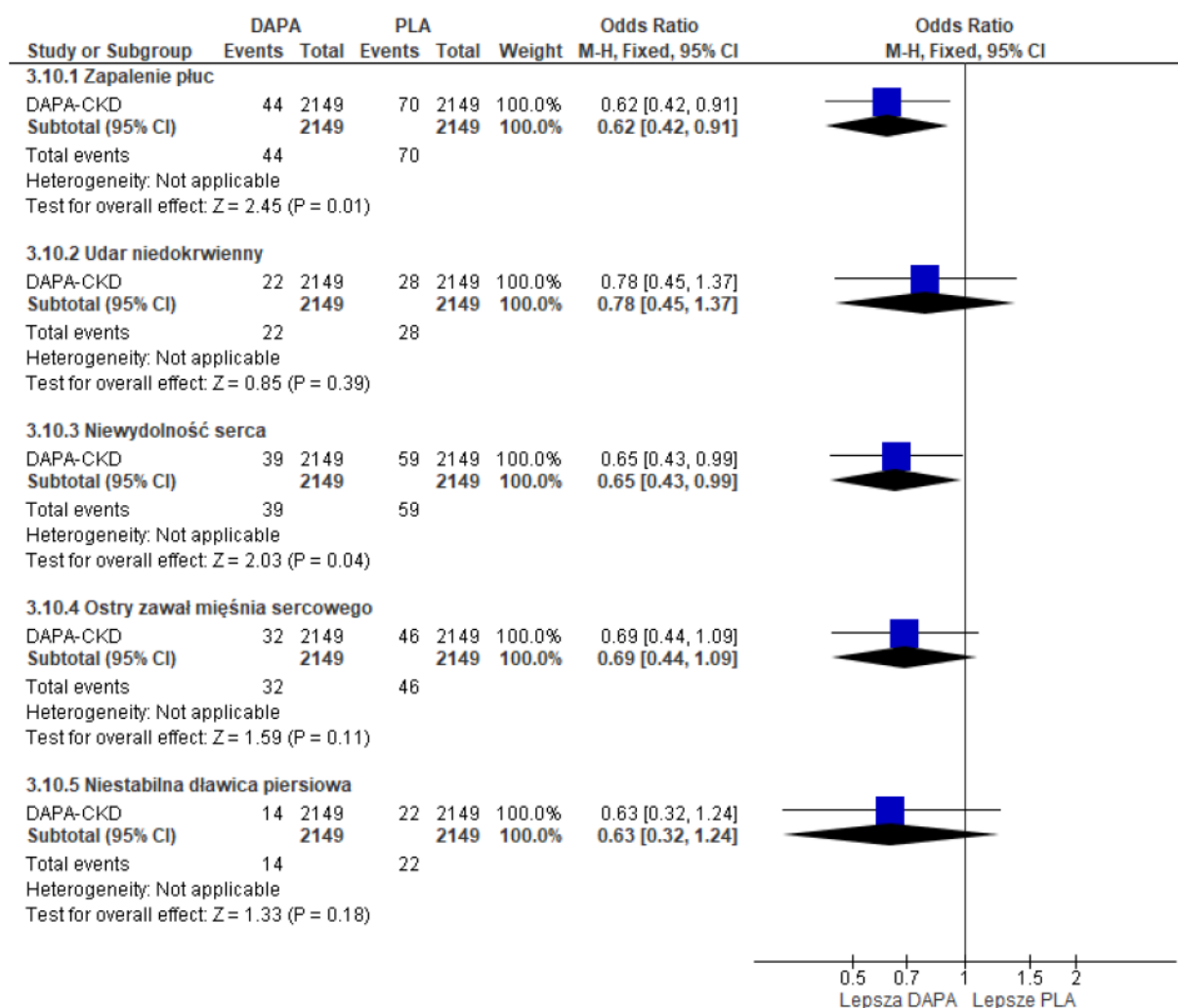
- zapalenia płuc (OR=0,62 [95%CI: 0,42; 0,91], p=0,01; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], p=0,01; NNT_{2,4 roku}=83 [95% CI: 47; 401]);
- niewydolności serca (OR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,99], p=0,04; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,0004], p=0,04; NNT_{2,4 roku}=108 [95% CI: 55; 2593]).

Częstości występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, były porównywalne w grupach dapagliflozyny i placebo.

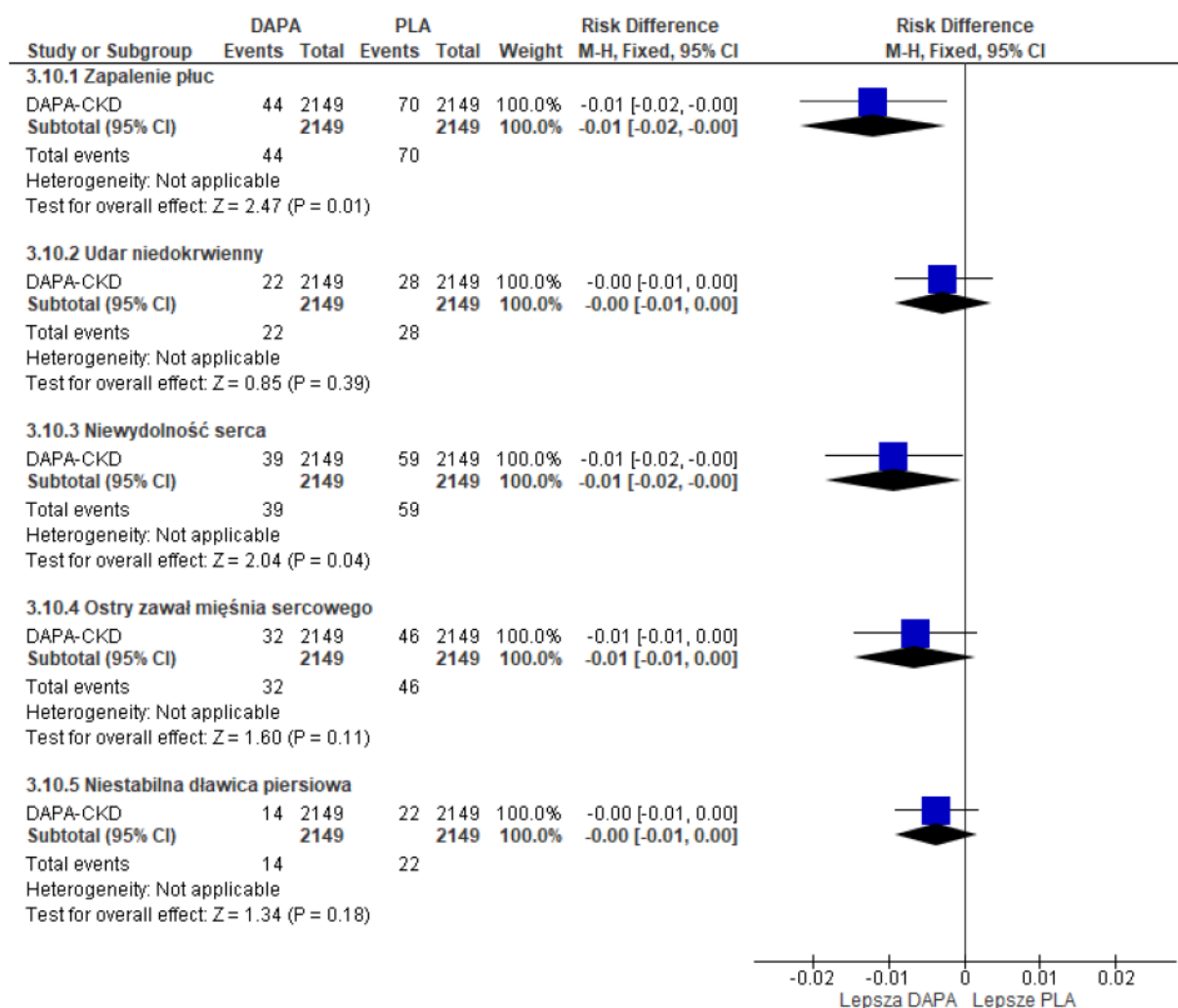
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.

Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zapalenie płuc	2 149/ 2 149	0,62 [0,42; 0,91]	0,01	-0,01 [-0,02; -0,003]	0,01	83 [47; 401]
Udar niedokrwienny	2 149/ 2 149	0,78 [0,45; 1,37]	ns	-0,003 [-0,01; 0,004]	ns	na
Niewydolność serca	2 149/ 2 149	0,65 [0,43; 0,99]	0,04	-0,01 [-0,02; -0,0004]	0,04	108 [55; 2593]
Ostry zawał mięśnia sercowego	2 149/ 2 149	0,69 [0,44; 1,09]	ns	-0,01 [-0,01; 0,001]	ns	na
Niestabilna dławica piersiowa	2 149/ 2 149	0,63 [0,32; 1,24]	ns	-0,004 [-0,01; 0,002]	ns	na
Zastoinowa niewydolność serca	2 149/ 2 149	0,59 [0,30; 1,17]	ns	-0,004 [-0,01; 0,001]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	2 149/ 2 149	0,75 [0,49; 1,13]	ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na
Schyłkowa niewydolność nerek	2 149/ 2 149	0,72 [0,43; 1,19]	ns	-0,005 [-0,01; 0,002]	ns	na
Przewlekła choroba nerek	2 149/ 2 149	0,64 [0,36; 1,13]	ns	-0,01 [-0,01; 0,001]	ns	na
Zgon	2 149/ 2 149	0,55 [0,29; 1,04]	ns	-0,01 [-0,01; 0,0003]	ns	na

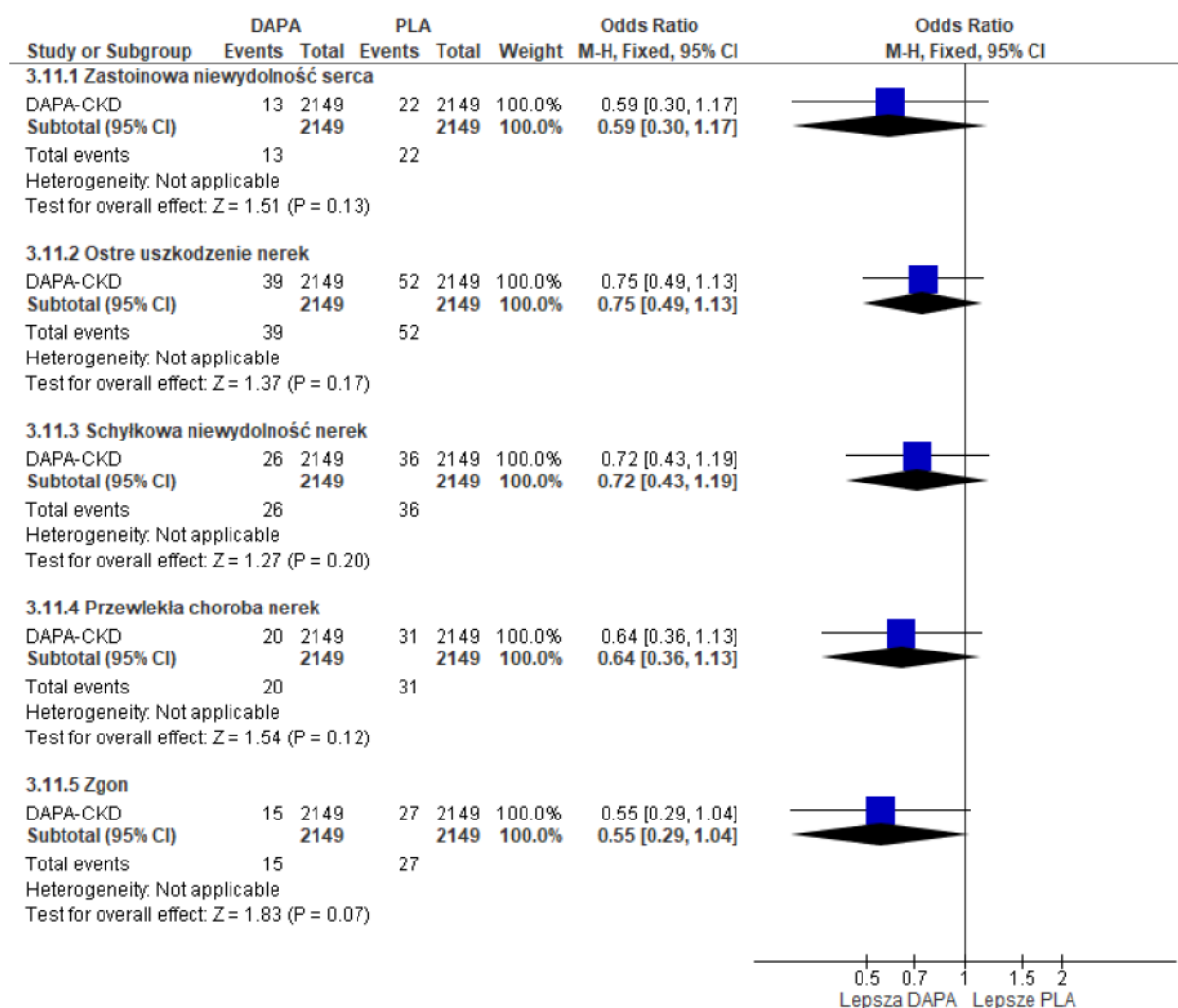
Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (OR).



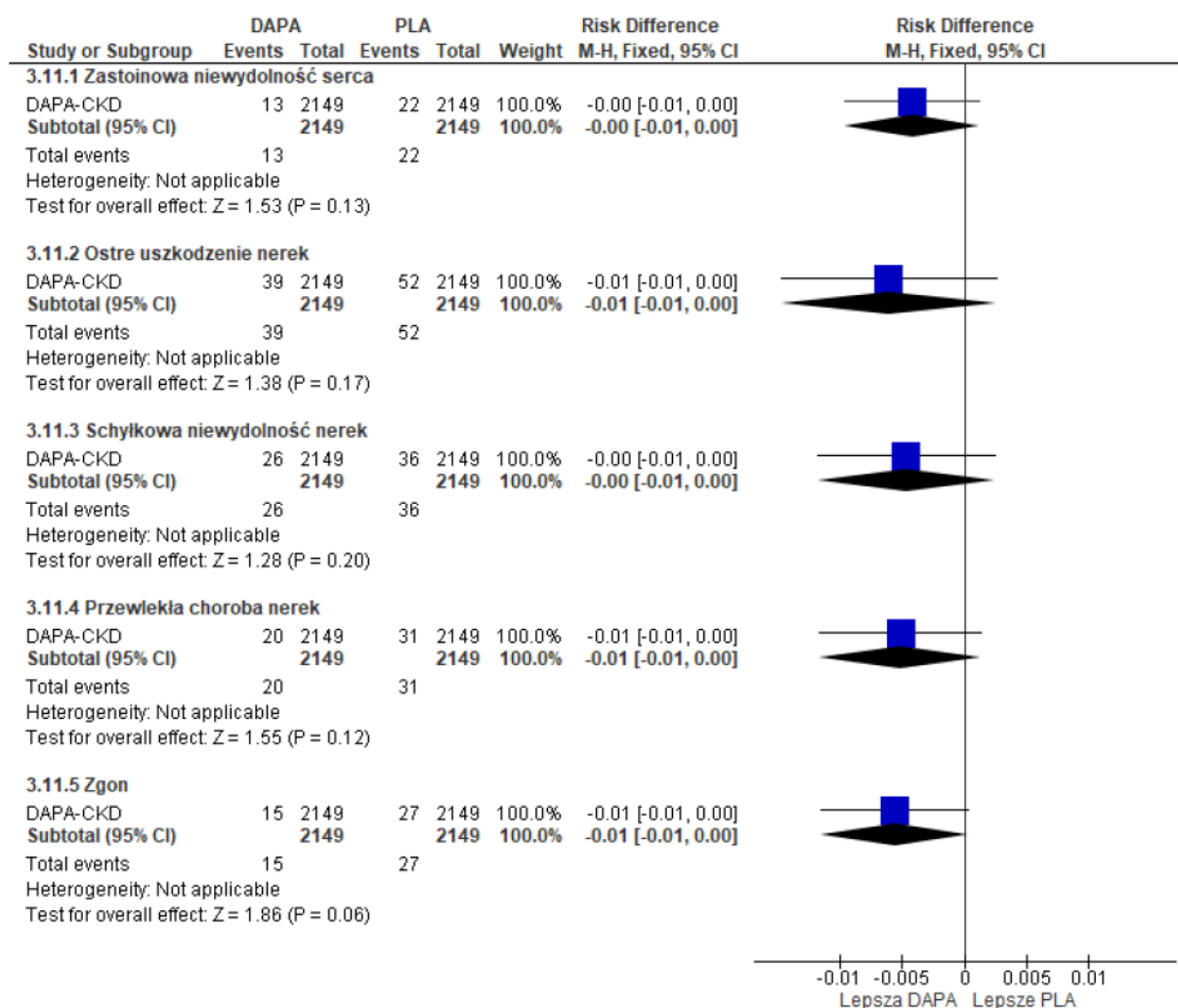
Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (RD).



Rys. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (OR).



Rys. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (RD).



6.1.10 Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek

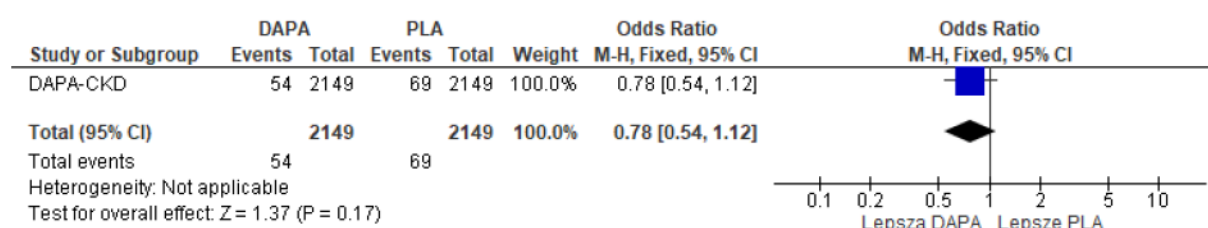
W grupie dapagliflozyny obserwowano 23% redukcję ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ostrym uszkodzeniem nerek raportowanych przez badacza, w porównaniu do grupy placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (HR=0,77 [95% CI: 0,54; 1,10]).

Częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ostrym uszkodzeniem nerek były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,78 [95%CI: 0,54; 1,12], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,003], p=ns; NNT_{2,4 roku}=na).

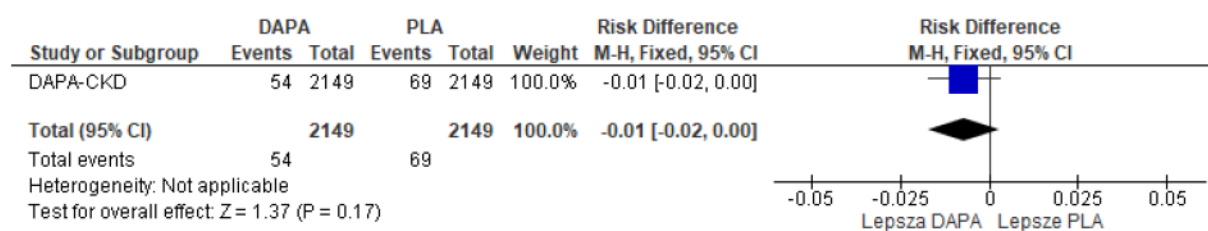
Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.

Punkt końcowy	Ni/Nk	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Nagłe pogorszenie czynności nerek	2152/2152	0,77 [0,54; 1,10], ns	0,78 [0,54; 1,12]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na

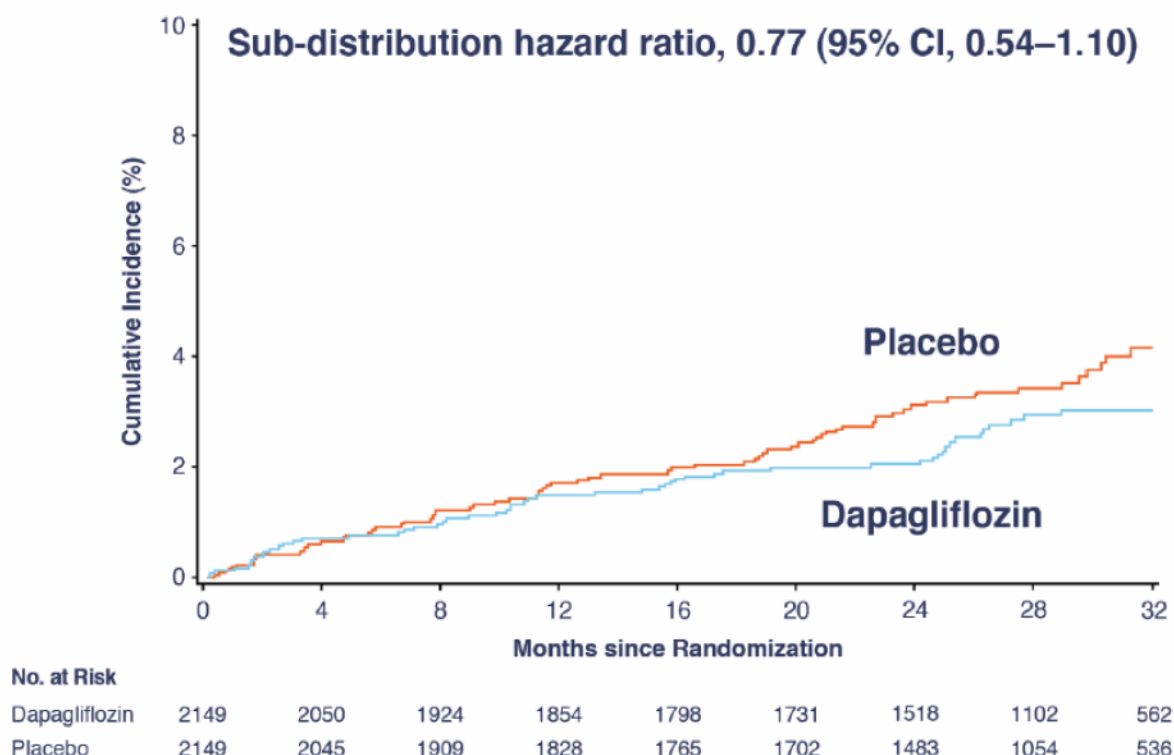
Rys. 86. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (OR).



Rys. 87. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (RD).



Rys. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (HR).



Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu dapagliflozyny obserwowano mniej poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z ostrym uszkodzeniem nerek na 100 pacjento-lat niż w ramieniu placebo, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (IRD=-0,003 [95%CI: -0,04; 0,03], p=ns; IRR=0,80 [95%CI: 0,07; 8,82], p=ns).

Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek	1,2	1,5	-0,003 (0,02) [-0,04; 0,03]	ns	0,80 (1,22) [0,07; 8,82]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

6.2 Subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane

Ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego - DAPA-CKD - dane nieopublikowane.

W analizie bezpieczeństwa uwzględniono następujące punkty końcowe:

- amputacja,
- złamanie,
- nerkowe ZN,
- ciężka hipoglikemia,
- nadmierna utrata płynów.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na danych ■■■■ pacjentów randomizowanych - ■■■■ w grupie dapagliflozyny i ■■■■ w grupie placebo. Analizę przeprowadzono na podstawie danych nieopublikowanych.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot*.

Tab. 77. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m² - dane nieopublikowane.

Punkt końcowy	DAPA (N=1 886)		PLA (N=1 898)		HR [95%CI]	p
	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	n (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
Amputacja	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Złamanie	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Nerkowe ZN	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Ciężka hipoglikemia	██████	██████	██████	██████	██████████	██████
Nadmierna utrata płynów	██████	██████	██████	██████	██████████	██████

ZN - zdarzenia niepożądane.

6.2.1 Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania

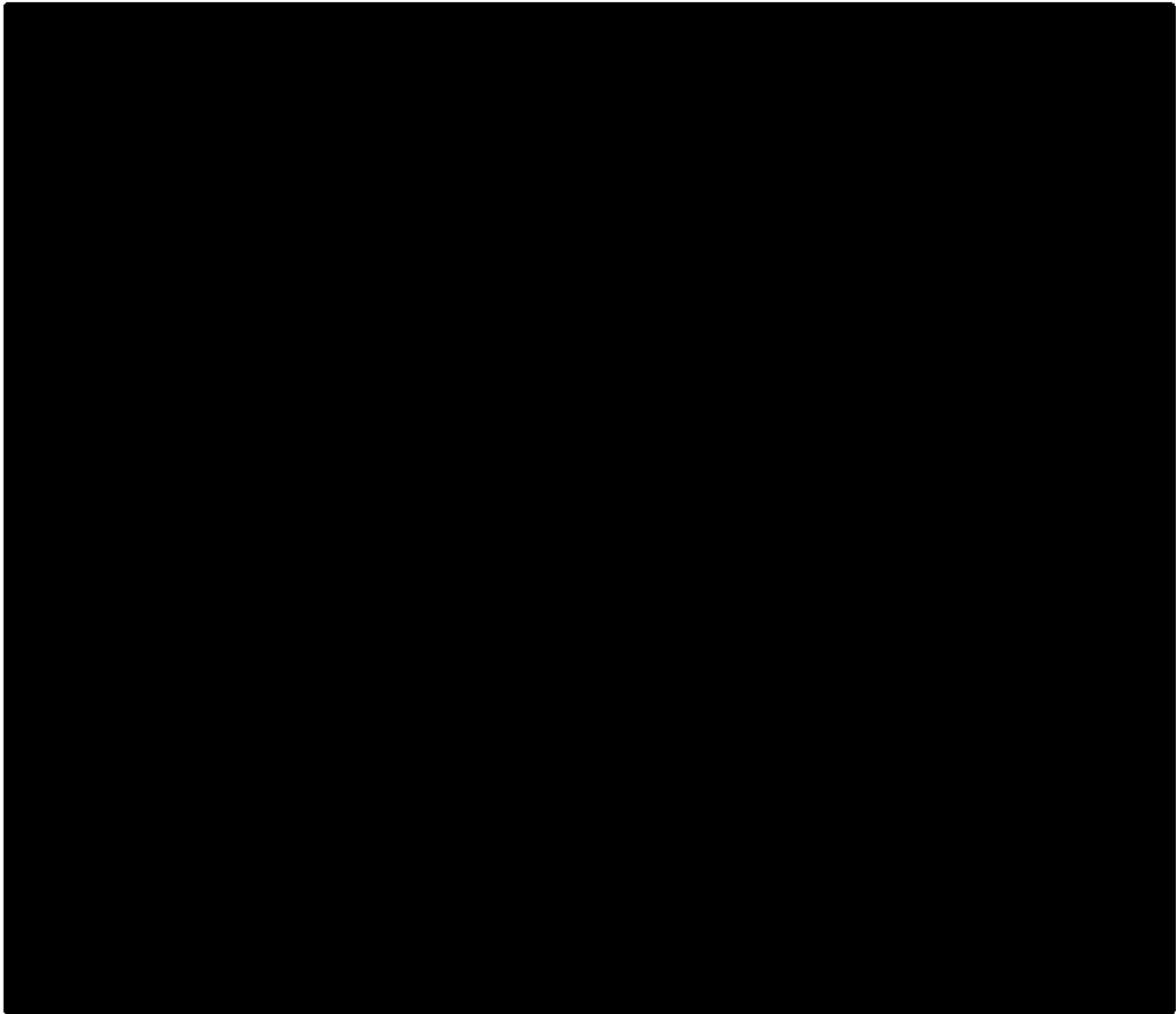
[Redacted content]

Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Amputacja	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Złamanie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Nerkowe ZN	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Ciężka hipoglikemia	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Nadmierna utrata płynów	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ZN - zdarzenia niepożądane.

Rys. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².



Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLACEBO				
Złamanie	████	████	████████ ████████	████	████████ ████████	████
Nerkowe ZN	████	████	████████ ████████	████	████████ ████████	████
Ciężka hipoglikemia	████	████	████████ ████████	████	████████ ████████	████
Nadmierna utrata płynów	████	████	████████ ████████	████	████████ ████████	████

ZN - zdarzenia niepożądane; * założenie o rozkładzie normalnym.

7 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 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.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych: DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND.

W badaniu **DECLARE-TIMI 58** populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast w badaniu **DAPA-HF** - chorzy z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2. Oba badania nakierowane były na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym także złożonych nerkowych punktów końcowych zdefiniowanych jako:

- $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych (badanie DECLARE-TIMI 58);
- $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek (badanie DECLARE-TIMI 58);
- co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekła dializoterapia lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek (badanie DAPA-HF).

Dodatkowo, dostępne były wyniki obu badań w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR 60 do <90 ml/min/1,73 m² i eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m² w badaniu DECLARE-TIMI 58 oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ≥ 60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-HF).

Do badań **DELIGHT**, **DERIVE** i **Kohan 2014** włączono chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, natomiast do badania **DIAMOND** - chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. W badaniach tych w ramach oceny skuteczności nie oceniono klinicznie istotnych punktów końcowych, a jedynie parametry laboratoryjne. Z tego względu badania te zostały wykluczone z części właściwej analizy i opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

W badaniach DECLARE-TIMI 58 i DAPA-HF przedstawiono nerkowe punkty końcowe oraz wyniki badań w subpopulacjach w zależności od wyjściowej funkcji nerek. W badaniach DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 i DIAMOND przedstawiono w szczególności wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych i punktów końcowych istotnych w chorobach nerek, a więc zmiany eGFR i ACR.

W badaniu DELIGHT uwzględniono jedynie wyniki w grupach dapagliflozyny i placebo (bez uwzględnienia grupy dapagliflozyny w skojarzeniu z saksagliptyną), natomiast w badaniu Kohan 2014 - wyniki w grupach dapagliflozyny 10 mg i placebo (bez uwzględnienia grupy dapagliflozyny 5 mg).

7.1 Charakterystyka dodatkowych dowodów naukowych

Szczegółową charakterystykę badań randomizowanych włączonych do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 80. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
Populacja chorych z cukrzycą typu 2							
DECLARE-TIMI 58	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	882 ośrodki w 33 krajach (w tym w Polsce)	17 160	mediana obserwacji 4,2 lata (rozstęp międzykwartylny 3,9-4,4) przy łącznej liczbie 69 547 pacjentolat [^]	chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d + terapia podstawowa^{^^}, N=8 582 • PLA + terapia podstawowa^{^^}, N=8 578
Populacja chorych z niewydolnością serca							
DAPA-HF	międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	40 ośrodków w 19 krajach, w tym w Polsce	4 744	mediana obserwacji 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.)	dorośli chorzy (wiek ≥18 lat) z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (<40%), klasa II-IV NYHA	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA (10 mg raz dziennie): 2 373; • PLA (raz dziennie): 2 371
Populacja chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek							
DELIGHT	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	116 ośrodków w 9 krajach	461*	24 tyg.**	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 30-3500 mg/g	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10/d + SAXA 2,5 mg/d, N=157 • DAPA 10 mg/d, N=151 • PLA, N=153
DERIVE	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją	równoległe	88 ośrodków w 7 krajach, w tym w Polsce	321	24 tyg.**	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m ²	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d, N=160 • PLA, N=161

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
	przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby						
Kohan 2014	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	równoległe	111 ośrodków w 13 krajach	252	104 tyg.†	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c $\geq 7,0$ i $\leq 11,0\%$, z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d, N=85 • DAPA 5 mg/d, N=83 • PLA, N=84
Populacja chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy							
DIAMOND	międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	<i>crossover</i>	6 ośrodków w Kanadzie, Malezji i Holandii	53#	6 tyg.##	dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z 24-h proteinurią >500 mg i ≤ 3500 mg oraz eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m ² , bez cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> • DAPA 10 mg/d, N=53 • PLA, N=52#

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; NYHA - *New York Heart Association*; SAXA - saksagliptyna.

^ dotyczy fazy właściwej badania - badanie było poprzedzone fazą wstępną, trwającą od 4 do 8 tyg., z pojedynczym zaślepieniem, w której wszyscy chorzy dostawali PLA (25 698 chorych) - po jej zakończeniu chorzy, którzy spełniali kryteria włączenia (17 160 chorych) poddani zostali losowemu przydziału do grup i uczestniczyli w fazie właściwej badania, podwójnie zaślepionej;

^^ zastosowanie leków obniżających stężenie glukozy, innych niż kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. *sodium-glucose linked transporter 2*, SGLT2) stosowany bez zaślepienia, pioglitazonu lub rozyglitazonu, zależało od lekarza prowadzącego; podczas badania 9,5% pacjentów w grupie dapagliflozyny i 11,4% w grupie

placebo było leczonych agonistami receptorów białkowych podobnych do glukagonu, a odpowiednio 3,4% i 6,1% leczono inhibitorami SGLT2 stosowanymi bez zaślepienia;

* 13 chorych (5 w grupie placebo, 6 w grupie DAPA i 2 w grupie DAPA+SAXA) zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku;

** faza randomizowana badania + 3 tyg. follow-up po przerwaniu leczenia;

53 chorych randomizowanych, jednak 1 pacjent przerwał badanie podczas pierwszego okresu leczenia dapagliflozyną i nie rozpoczął okresu leczenia placebo, a więc nie został uwzględniony w ocenie dla grupy placebo;

† 24 tygodnie (faza krótkoterminowa), dodatkowe 28 tygodni (faza długoterminowa), kontynuacja fazy przedłużonej o dodatkowe 52 tygodnie;

każda faza leczenia trwała 6 tygodni, z 6-tygodniowym okresem wymywania.

Tab. 81. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Populacja chorych z cukrzycą typu 2						
DECLARE-TIMI 58	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca oraz początkowo również przez Bristol-Myers Squibb ^{^^}	ITT (MACE), SAP (inne) [^]	H: <i>non-inferiority</i> (H1) i <i>superiority</i> (H2)	Tak
Populacja chorych z niewydolnością serca						
DAPA-HF	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Tak [#]	H: <i>superiority</i>	Tak
Populacja chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek						
DELIGHT	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Tak [*]	H: <i>superiority</i>	Tak
DERIVE	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Tak ^{**}	H: <i>superiority</i>	Tak
Kohan 2014	Tak	Opisane	Bd	Tak [†]	H: bd	Tak
Populacja chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy						
DIAMOND	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez AstraZeneca	Tak ^{**}	H: bd	Tak

[^] Pierwotne analizy bezpieczeństwa i skuteczności przeprowadzono na danych z 17 160 pacjentów poddanych randomizacji, z wyłączeniem 30 uczestników z jednego ośrodka - dane od pacjentów w tym ośrodków zostały wykluczone z powodu poważnych naruszeń Dobrej Praktyki Klinicznej w innym badaniu, które wywołało niepewność co do integralności danych; po analizie bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich niepożądanych incydentów sercowo-

naczyniowych (ang. *major adverse cardiac events*, MACE) przeprowadzonej w analizie zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention to treat*, ITT) pozostałe punkty końcowe oceny bezpieczeństwa analizowano w populacji oceny bezpieczeństwa (ang. *safety analysis population*, SAP), tj. w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (DAPA lub PLA);

^^ 1 z autorów (dr Zelniker) otrzymywał również stypendium z *Deutsche Forschungsgemeinschaft*;

ocena skuteczności - populacja ITT; ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo;

* ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których była dostępna ocena początkowa i przynajmniej jedna późniejsza (13 chorych [5 w grupie placebo, 6 w grupie DAPA i 2 w grupie DAPA+SAXA] zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku), ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

** ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i dla których była dostępna ocena początkowa i przynajmniej jedna późniejsza, ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

† ocena skuteczności - populacja wszystkich chorych randomizowanych, których była dostępna ocena początkowa i przynajmniej jedna późniejsza, ocena bezpieczeństwa - populacja wszystkich chorych randomizowanych.

Tab. 82. Ocena jakości badań pierwotnych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.¹⁸

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
DECLARE-TIMI 58	2	2	1 [^]	5	IIA
DAPA-HF	2*	2	1	5	IIA
DAPA-CKD	2*	2	1	5	IIA
DERIVE	2*	2	1	5	IIA
Kohan 2014	1 [^]	2	2	4	IIA
DIAMOND	2**	2	1	5	IIA

[^] w załączniku do badania przedstawiono diagram CONSORT, na którym podano przyczyny wcześniejszego przerwania leczenia, oraz osobno liczbę zgonów w okresie obserwacji, liczbę wycofanych zgód na udział w badaniu i liczbę osób utraconych z obserwacji;

* randomizacja blokowa, stratyfikowana, interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej;

[^] brak opisu metod randomizacji;

** randomizacja poprzez interaktywny system odpowiedzi internetowej.

Tab. 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg Cochrane.¹⁹

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
DECLARE-TIMI 58	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Centralny system randomizacji, interaktywny system odpowiedzi	niskie Badanie podwójnie zaślepienie - identyczne tabletki z numerami przypisanymi w trakcie procesu randomizacji, nieznane badaczom i pacjentom	niskie Badanie podwójnie zaślepienie - identyczne tabletki z numerami przypisanymi w trakcie procesu randomizacji, nieznane badaczom i pacjentom	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	nieznane Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe (należy jednakże zauważyć, że są one mniej istotne z klinicznego punktu widzenia)	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu
DAPA-HF	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	niskie Wszystkie punkty końcowe oceniane były orzekane przez członków komitetu ds. zdarzeń klinicznych, którzy nie byli świadomi do jakiej grupy (ramienia badania) należy danych pacjent, zgodnie z wcześniej określonymi kryteriami	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$	nieznane Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji, ale nie założonych w badaniu - zgodnie z protokołem w badaniu były jeszcze dodatkowe punkty końcowe	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu
DELIGHT	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system	niskie Badanie podwójnie	niskie Wszystkie punkty końcowe (z	niskie Różnica w odsetku	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów	niskie Nie zidentyfikowa

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
		odpowiedzi głosowej lub internetowej	zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	wyjątkiem farmakokinetycznych) oceniane były przez zaślepiiony personel	pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤10%	końcowych wymienionych w publikacji	no dodatkowych źródeł błędu
DERIVE	niskie Randomizacja stratyfikowana	niskie Interaktywny system odpowiedzi głosowej lub internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	nieznane Brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤10%	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu
Kohan 2014	niskie Randomizacja stratyfikowana	nieznane Brak opisu metod randomizacji	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	nieznane Brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤10%	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	niskie Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu
DIAMOND	niskie Randomizacja blokowa	niskie Interaktywny system odpowiedzi internetowej	niskie Badanie podwójnie zaślepienie (zaślepienie badaczy i pacjentów)	nieznane Brak danych dotyczących zaślepienia oceny efektów	niskie Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤10%	niskie Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych wymienionych w publikacji	wysokie Badanie typu naprzemiennego

Tab. 84. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DECLATE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 2; • wiek ≥ 40 lat; • HbA1c $\geq 6,5\%$ ale $<12\%$; • klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min; • wiele czynników ryzyka ASCVD (mężczyźni ≥ 55 r.ż. lub kobiety ≥ 60 r.ż. z ≥ 1 typowym czynnikiem ryzyka, w tym: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia [definiowana jako poziom cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości > 130 mg/dl, tj. $3,36$ mmol/l, lub stosowanie terapii obniżających poziom lipidów] lub palenie tytoniu) lub zdiagnozowana ASCVD (zdefiniowana jako klinicznie widoczna choroba niedokrwienna serca, choroba niedokrwienna naczyń mózgowych lub choroba tętnic obwodowych). 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie następujących leków: obecne lub niedawne (w ciągu 24 miesięcy) leczenie pioglitazonem i (lub) stosowanie pioglitazonu łącznie przez 2 lata lub dłużej przez całe życie; obecne lub niedawne (w ciągu 12 miesięcy) leczenie rozyglitazonem; poprzednie leczenie dowolnym inhibitorem SGLT2; każdy pacjent aktualnie leczony przewlekłym (> 30 kolejnych dni) doustnym sterydem w dawce równoważnej doustnemu prednizolonowi ≥ 10 mg/d; • ostre zdarzenie sercowo-naczyniowe, np. ostry zespół wieńcowy (ACS), przemijający atak niedokrwienny (TIA), udar mózgu, dowolna rewaskularyzacja, niewyrównana niewydolność serca (HF), przedłużony częstoskurcz komorowy <8 tygodni przed randomizacją; pacjentów z ostrymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi można zapisać na okres wstępny, o ile randomizacja nie nastąpi w ciągu 8 tygodni od zdarzenia; • skurczowe ciśnienie tętnicze > 180 lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze > 100 mmHg przy randomizacji; pacjenta należy wykluczyć, jeśli albo ciśnienie skurczowe jest podwyższone (> 180 mmHg) lub ciśnienie rozkurczowe jest podwyższone (> 100 mmHg) w obu pomiarach; • AST or ALT $>3 \times$ ULN or bilirubina całkowita $>2.5 \times$ ULN.
DAPA-HF#	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • stwierdzona, udokumentowana objawowa (NYHA II-IV) niewydolność serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF) od co najmniej 2 miesięcy, leczona farmakologicznie i/lub za pomocą urządzenia wspomagającego, jeśli wskazano; • LVEF $<40\%$ w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania; • NT-proBNP ≥ 600 pg/ml (lub ≥ 400 pg/ml w przypadku hospitalizacji w ciągu ostatnich 12 miesięcy); pacjenci z migotaniem przedsionków lub trzepotaniem przedsionków w elektrokardiografii wymagane było NT-proBNP ≥ 900 pg/ml, niezależnie od historii hospitalizacji z powodu HF; 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowanie inhibitora SGLT2 w ciągu 8 tygodni przed rozpoczęciem badania lub występowanie nietolerancji (nie dopuszczalne zdarzenia niepożądane) na inhibitor SGLT2; • cukrzyca typu 1; • objawy niedociśnienia lub skurczowe ciśnienie krwi <95 mmHg; • eGFR <30 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (lub szybko zmniejszająca się czynność nerek); • ostra niewyrównana niewydolność serca lub hospitalizacja z powodu niewyrównanej HF w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia badania; • MI, niestabilna dławica piersiowa, udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia badania; • kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą używać medycznie zaakceptowanych metod antykoncepcji uznanych za wiarygodne w ocenie badacza lub kobiety z pozytywnym wynikiem testu ciążowego podczas włączania do badania lub w momencie randomizacji lub kobiety piersią;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • pacjenci stosujący terapie urządzeniami wspomagającymi (wszczepialny kardiowerter-defibrylator, terapia resynchronizująca lub oba) i standardowe leczenie farmakologiczne, w tym ACEI lub ARB lub sakybitryl/walsartan w połączeniu z beta-blokerem, jeśli nie było przeciwwskazań lub stosowanie powodowało niedopuszczalne działania niepożądane; • pisemna, świadoma zgoda przed jakąkolwiek procedurą związaną z badaniem 	<ul style="list-style-type: none"> • aktywny nowotwór złośliwy wymagający leczenia w momencie podczas włączania do badania (z wyjątkiem skutecznie leczonego raka podstawnokomórkowego lub leczonego raka płaskonabłonkowego); • wszelkie schorzenia poza chorobami sercowo-naczyniowymi i chorobami nerek
DELIGHT*	<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • cukrzyca typu 2 przez >12 miesięcy; • ACR 30-3500 mg/g; • eGFR 25-75 ml/min/1,73 m²; • HbA1c 7,0-11,0% (53-97 mmol/mol);** • stosowanie stałych dawek leków obniżających stężenie glukozy i przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE lub ARB, przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1; • rozpoznana niecukrzycowa choroba nerek; • ciężka choroba sercowo-naczyniowa; • 2 lub więcej poważnych epizodów hipoglikemii w ciągu 12 tygodni przed badaniem przesiewowym; • stężenie hemoglobiny <9g/dl (lub 5,6 mmol/l); • objawy choroby wątroby; • niewystarczająco kontrolowane ciśnienie krwi (SBP≥ 180 mm Hg lub DBP≥ 110 mm Hg); • aktualne stosowanie inhibitorów SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 lub inhibitorów DPP-4 lub długotrwałe leczenie gluko
DERIVE*	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 18 do <75 lat; • cukrzyca typu 2 przez > 12 miesięcy; • niewystarczająca kontrola glikemii (HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$ w badaniu przesiewowym); • indeksem masy ciała (BMI) 18-45 kg/m² podczas pierwszej wizyty 1; • stosowanie stabilnego leczenia zmniejszającego stężenie glukozy (stabilna dieta i ćwiczenia fizyczne same lub w połączeniu z jakimkolwiek zatwierdzonym doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, z wyjątkiem inhibitorów SGLT2 i/lub 	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie niekontrolowane nadciśnienie tętnicze w wywiadzie; • niektóre choroby sercowo-naczyniowe w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem (zawał mięśnia sercowego, operacja kardiochirurgiczna lub rewaskularyzacja, niestabilna dławica piersiowa, niestabilna niewydolność serca, niewydolność serca klasy IV według New York Heart Association [NYHA], przemijający napad niedokrwienny lub poważna choroba naczyniowo-mózgowa, niestabilna lub wcześniej nierozpoznana arytmia) lub niektóre choroby nerek (gwałtowne pogorszenie czynności nerek od wizyty 1 do wizyty 3, współwystępująca choroba nerek inna niż nefropatia cukrzycowa, przeszczep nerki, dializa lub ultrafiltracja); • stosowanie metforminy w dawkach innych niż w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek (eGFR, 30-59 ml/min/1,73 m²) zgodnie z lokalnymi wytycznymi lub oceną badacza;

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	<p>insuliny długo/pośrednio działającej lub mieszanek insulinowych);</p> <ul style="list-style-type: none"> • przewlekła choroba nerek stadium 3A (eGFR 40-65 ml/min/1,73 m² podczas pierwszej wizyty, oraz eGFR 45-59 ml/min/1,73 m² podczas wizyt w fazie randomizowanej). 	<ul style="list-style-type: none"> • leczenie inhibitorem SGLT2, agonistą receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1) lub szybko/krótko działającą insuliną podczas badania przesiewowego; • stężenie potasu w surowicy >5,5 mmol/l, stężenie wapnia w surowicy <1,99 mmol/l lub >górną granicę normy lub stężenie hemoglobiny ≤90 g/l.
Kohan 2014	<ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni i kobiety w wieku ≥18 lat z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c ≥7,0 i ≤11,0%; • eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²; • wskaźnik masy ciała ≤45,0 kg/m²; • stosowanie stabilnej terapii przeciwcukrzycowej zdefiniowanej jako sama dieta i terapia ruchowa lub w połączeniu z dowolnym zatwierdzonym schematem leczenia przeciwcukrzycowego, w tym insuliną, w którym ani dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych, eksenatydu ani pramlintydu nie zmieniły się w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania, lub dawki insuliny długodziałającej lub insuliny o pośrednim czasie działania nie zmieniły się o >20% w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. 	<ul style="list-style-type: none"> • aminotransferaza asparaginianowa lub alaninowa >3,0-krotność górnej granicy normy; • stężenie bilirubiny całkowitej w surowicy >2,0 mg/dl; • moczówka prosta, cukrzycowa kwasica ketonowa, śpiączka hiperosmolarna bezketonowa, niekontrolowane nadciśnienie definiowane jako skurczowe ciśnienie krwi ≥180 mmHg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥110mmHg lub określone choroby sercowo-naczyniowe/naczyniowe w ciągu 6 miesięcy od wizyty rekrutacyjnej; • potrzeba hemodializy lub terapii nerkozastępczej; • historię szybko postępującej choroby nerek; • zapalenie nerek tocznia; • nerkowe lub układowe zapalenie naczyń; • zwężenie tętnicy nerkowej; • przeszczep nerki; • choroba wątroby.
DIAMOND*	<ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat; • przewlekła choroba nerek, z 24-godzinnym wydalaniem białka w moczu większym niż 500 mg i mniejszym lub równym 3500 mg oraz eGFR wynoszącym co najmniej 25 ml/min/1,73 m²; • stosowanie stałych dawek inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. 	<ul style="list-style-type: none"> • rozpoznanie cukrzycy typu 1 lub 2; • rozpoznanie przewlekłej choroby nerek uważanej za niereagującą na leczenie inhibitorem SGLT2, takiej jak autosomalna dominująca lub recesywna wielotorbielowatość nerek, zapalenie nerek tocznia lub zapalenie naczyń związane z cytoplazmatycznym przeciwciałem przeciwnowotworowym; • wskazanie do stosowania leków immunosupresyjnych lub wcześniejsze stosowanie leków immunosupresyjnych w chorobie nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • choroba naczyń obwodowych lub ryzyko odwodnienia lub utraty objętości.

ALT - aminotransferaza alaninowa; ASCVD - arteriosklerotyczna choroba sercowo-naczyniowa (ang. *atherosclerotic cardiovascular disease*); AST - aminotransferaza asparaginianowa; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*); ULT - górna granica normy (ang. *upper limit of normal*); NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*); ACEI - inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting-enzyme inhibitor*), ARB - antagonist receptoru angiotensyny (ang. *angiotensin-receptor blocker*); inhibitory SGLT2 - Inhibitory kotransportera glukozowo-sodowego 2 (ang. *Sodium-glucose co-transporter-2*); MI - zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infraction*); # kryteria włączenia i wykluczenia nie opisane w publikacji pochodzą z protokołu badania; * przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia wymienione w publikacji głównej badania, pełna lista kryteriów dostępna w suplemencie; ** podczas randomizacji, podczas włączania do fazy wstępnej - 20-80 ml/min/1,73 m².

Tab. 85. Charakterystyka pacjentów w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Liczba populacji, N	Wiek, średnia (SD)	Kobiety, n (%)	Rasa biała, n (%)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	eGFR, ml/min/1,7 3 m ² , średnia (SD)	ACR, mg/g, średnia (SD)	Cukrzyca typu 2, n (%)	Stosowanie ACEI, n (%)	Stosowanie ARB, n (%)
DECLATE-TIMI 58									ACEI lub ARB	
DAPA	8 582	63,9 (6,8)	3171 (36,9)	6843 (79,7)	32,1 (6,0)	85,4 (15,8)	Bd	8 582 (100)	6977 (81,3)	
PLA	8 578	64,0 (6,8)	3251 (37,9)	6810 (79,4)	32,0 (6,1)	85,1 (16,0)	Bd	8 578 (100)	6973 (81,3)	
DAPA-HF										
DAPA	2 273	66,2 (11,0)	564 (23,8)	1662 (70,0)	28,2 (6,0)	66,0 (19,6)	Bd	993 (41,8)	1 332 (56,1)	675 (28,4)
PLA	2 371	66,5 (10,8)	545 (23,0)	1671 (70,5)	28,1 (5,9)	65,5 (19,3)	Bd	990 (41,8)	1 329 (56,1)	632 (26,7)
DELIGHT							*		ACEI lub ARB	
DAPA	145	64,7 (8,6)	43 (30)	55 (38)	30,19 (5,3)	50,2 (13,0)	270,0 (69-751)	145 (100)	143 (99)	
PLA	148	64,7 (8,5)	43 (29)	64 (43)	30,34 (5,6)	47,7 (13,5)	257,5 (80-949)	148 (100)	147 (99)	
DERIVE		(mediana)					*		ACEI lub ARB	
DAPA	160	65,3 (66,0)	69 (43,1)	141 (88,1)	32,6 (4,7)	53,3 (8,7)	23,5 (2,7-5852)	160 (100)	137 (85,6)	
PLA	161	66,2 (68,0)	70 (43,5)	140 (87,0)	31,6 (5,0)	53,6 (10,6)	29,0 (3,8-8474)	161 (100)	132 (82,0)	
Kohan 2014					†	‡	^			
DAPA	85	68 (7,7)	29 (34,1)	77 (90,6)	Bd	Bd	73 (9, 352)	85 (100)	Bd	Bd
PLA	84	67 (8,6)	31 (36,9)	69 (82,1)	Bd	Bd	67 (20, 367)	84 (100)	Bd	Bd
DIAMOND										
DAPA*	27	52 (10)	9 (33)	12 (44)	28,8 (5,8)	58,9 (20,7)	Bd	0 (0)	15 (56)	12 (44)

Badanie	Liczebność populacji, N	Wiek, średnia (SD)	Kobiety, n (%)	Rasa biała, n (%)	BMI, kg/m ² , średnia (SD)	eGFR, ml/min/1,73 m ² , średnia (SD)	ACR, mg/g, średnia (SD)	Cukrzyca typu 2, n (%)	Stosowanie ACEI, n (%)	Stosowanie ARB, n (%)
PLA*	26	51 (16)	8 (31)	17 (65)	27,2 (4,1)	57,8 (25,5)	Bd	0 (0)	16 (62)	10 (38)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ACEI - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); ARB - antagoniści receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*); * mediana (zakres); ** leczenie stosowane jako pierwsze w kolejności; † BMI \geq 30 kg/m² u 54 (63,5%) chorych w grupie DAPA 10 mg i 50 (59,5%) w grupie PLA; ‡ stadium 3A u 33 (38,8%) chorych w grupie DAPA 10 mg i 41 (48,8%) chorych w grupie PLA, stadium 3B u 47 (55,3%) chorych w grupie DAPA 10 mg i 34 (40,5%) w grupie PLA; ^ mediana (przedział międzykwartyłowy).

Tab. 86. Zestawienie punktów końcowych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
DECLARE-TIMI 58	<ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy mierzony częstością występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. <i>major adverse cardiac events</i>) - MACE definiowano jako zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny;# złożony punkt końcowy (zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca).## 	<ul style="list-style-type: none"> złożony „nerkowy” punkt końcowy (\geq40% zmniejszenie EGFR do $<$60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych); zgon niezależnie od przyczyny; hospitalizacje z powodu zastoinowej niewydolności serca; złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, hospitalizacje z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dusznicy bolesnej lub hospitalizacja z jakiegokolwiek powodu, rewaskularyzacja; zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony „nerkowy” punkt końcowy (\geq40% zmniejszenie EGFR do $<$60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek); składowe złożonych punktów końcowych; HbA_{1c}; rozpoczęcie leczenia insuliną u pacjentów nieotrzymujących leczenia insuliną na początku badania; potrzeba zwiększenia dawki o co najmniej 1 stopień w przypadku doustnego leku przeciwcukrzycowego lub zwiększenia dawki insuliny o \geq 25% przez \geq 3 miesiące lub

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • dodanie nowego leku przeciwcukrzycowego; • duża hipoglikemia i / lub hospitalizacja z powodu hipoglikemii; • nowa i / lub postępowanie nefropatii cukrzycowej; • laseroterapia siatkówki i / lub leczenie śródgałkowe z powodu rozwoju i / lub pogorszenia retinopatii cukrzycowej; • zmiana ciśnienia krwi od wartości początkowej; • każdy udar (niedokrwienny, krwotoczny, nieokreślony); • rewaskularyzacja obwodowa i / lub amputacja; • ciężkie ZN; • ZN prowadzące do przerwania leczenia.
DAPA-HF	<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: pogorszenie HF (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; 	<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; • łączna liczba hospitalizacji (pierwsza i kolejne) z powodu niewydolności serca i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych; • jakość życia wg kwestionariusza KCCQ; • pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy): co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek; • zgon niezależnie od przyczyny; • zmiany parametrów chemicznych/hematologicznych, • ocena bezpieczeństwa (ciężkie zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zdarzenia niepożądane) <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy (rozszerzenie punktu końcowego dotyczącego pogorszenia HF): zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej lub hospitalizacja z powodu HF lub pilna wizyta z powodu HF lub udokumentowane pogorszenie objawów HF prowadzące do rozpoczęcia nowego leczenia HF lub zmiany doustnej terapii HF (np. zwiększenie dawki diuretyków), utrzymujące się co najmniej 4 tygodnie; • zmiana klasy NYHA (w stosunku do wyjściowej); • odsetek chorych z nową zdiagnozowanym migotaniem przedsionków w czasie trwania badania;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • stężenie potasu w surowicy: >6,0 lub >5,5 lub <3,5 lub <3,0 mmol/L (pierwsze wystąpienie); • podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z najnowszymi wynikami) - liczba zdarzeń; • odsetek chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 podczas trwania badania; • zmiana HbA1c w odniesieniu do wartości początkowej; • zmiana skurczowego ciśnienia krwi w odniesieniu do wartości początkowej; • zmiana masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej; • zawał mięśnia sercowego (śmiertelny lub nie); • udar (śmiertelny lub nie) niezależnie od przyczyny; • jakość życia wg kwestionariuszy PGIC i PGIS; • jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-5L
DELIGHT	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana ACR 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c; • zmiana masy ciała; • zmiana SBP; • zmiana FPG; • odsetek chorych osiągających redukcję >30% ACR; • odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0% (53 mmol/mol); • 24-h wydalanie glukozy z moczem; • 24-h wydalanie albuminy z moczem; • cholesterol LDL; • cholesterol HDL; • kwas moczowy; • hematokryt; • odsetek pacjentów osiągających korzyść kliniczną, definiowaną jako redukcja HbA1c $\geq 0,3\%$ (3,3 mmol/mol), redukcja masy ciała $\geq 3\%$, redukcja SBP ≥ 3 mm Hg w pozycji siedzącej; • bezpieczeństwo: zmiana eGFR, przerwanie leczenia z powodu trwałego wzrostu stężenia kreatyniny $\geq 1,5$-krotność wartości wyjściowej, zdarzenia niepożądane.
DERIVE	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana masy ciała; • zmiana FPG; • zmiana SBP spoczynkowego;

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0%; • zmiana stężenia albumin w moczu; • zmiana ACR; • zmiana stężenia kwasu moczowego na czczo; • odsetek chorych otrzymujących terapie ratunkowe po niepowodzeniu utrzymania odpowiedniej kontroli glikemii; • bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia).
Kohan 2014	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c po 24 tyg. 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana FPG; • zmiana masy ciała; • zmiana HbA1c w innych okresach obserwacji; • zmiana eGFR; • ciśnienie krwi; • zmiana klirensu kreatyniny; • zmiana ACR; • zmiana wskaźnika białko/kreatynina; • zdarzenia niepożądane.
DIAMOND	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana 24-h proteinurii 	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana GFR; • zmiana masy ciała; • zmiana SBP i DBP; • zmiana biomarkerów neurohormonalnych; • zmiana 24-h albuminurii; • zmiana wskaźnika proteina/kreatynina; • zmiana ACR; • zmiana FPG; • zmiana HbA1c; • zmiana stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia potasu, wapnia, fosforanów, białka oraz cholesterolu LDL i HDL; • zdarzenia niepożądane.

HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); KCCQ - *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; PGIC - *Patient Global Impression of Change*; PGIS - *Patient global impression of severity*; EQ-5D-5L - *EuroQol five-dimensional five-level questionnaire*; # pierwszorzędowy punkt końcowy oceny bezpieczeństwa i pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności; ## pierwszorzędowy punkt końcowy oceny skuteczności.

Tab. 87. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Badanie	Liczebność populacji, N	Przerwanie badania, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)
DECLATE-TIMI 58		^	^^
DAPA	8 582	638 (7,4)	1811 (21,1)
PLA	8 578	715 (8,2)	2151 (25,1)
DAPA-HF	*		
DAPA	2 273	Bd	249 (10,5)
PLA	2 371	Bd	258 (10,9)
DELIGHT	**		
DAPA	145	8 (5,5)	Bd
PLA	148	5 (3,4)	Bd
DERIVE		#	
DAPA	160	11 (6,9)	Bd
PLA	161	16 (9,9)	Bd
Kohan 2014		†	
DAPA	85	34 (40)	Bd
PLA	84	41 (49)	Bd
DIAMOND			
DAPA##	27	3 (11)	Bd
PLA##	26	0 (0)	Bd

^ zsumowano liczbę zgonów w okresie obserwacji, liczbę wycofanych zgód na udział w badaniu i liczbę osób utraconych z obserwacji; ^^ przedwczesne trwałe odstawienie leku; * 5 chorych nie rozpoczęło leczenia DAPA, 3 chorych nie rozpoczęło leczenia PLA; ** 6 chorych w grupie DAPA i 5 chorych w grupie PLA zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku; # przerwanie randomizowanej fazy badania, dodatkowo 4 chorych w grupie DAPA i 7 chorych w grupie PLA przerwało 3-tygodniowy okres follow-up po zakończeniu fazy randomizowanej; ## leczenie stosowane jako pierwsze w kolejności; † przerwanie którejkolwiek fazy badania (104 tyg.).

7.2 DECLARE-TIMI 58

Badanie **DECLARE-TIMI 58**²⁸ było badaniem klinicznym z randomizacją przeprowadzonym w dużej populacji chorych z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową, którego celem była ocena wpływu dapagliflozyny na układ sercowo-naczyniowy i funkcjonowanie nerek w porównaniu z placebo.

Do badania włączono chorych w wieku co najmniej 40 lat z cukrzycą typu 2 i HbA1c na poziomie co najmniej 6,5%, ale mniej niż 12,0%, przy klirensie kreatyniny ≥ 60 ml/min (pomimo zastosowanego kryterium 7,4% chorych miało eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na początku badania). Pacjenci mieli czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych (wiek ≥ 55 lat u mężczyzn i ≥ 60 u kobiet, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie, palenie tytoniu) lub rozpoznaną chorobę sercowo-naczyniową.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi badania DECLARE-TIMI 58 były:

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

W badaniu oceniano jednak także następujące nerkowe punkty końcowe:

- złożony „sercowo-nerkowy” punkt końcowy zdefiniowany jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- złożony „nerkowy” punkt końcowy zdefiniowany jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Do badania włączono 17 160, których randomizowano do grupy dapagliflozyny (N= 8 582) oraz placebo (N=8 578).

Mediana obserwacji w badaniu wyniosła 4,2 lata przy łącznej liczbie 69 547 pacjento-lat.

Złożony „sercowo-nerkowy” i „nerkowy” punkt końcowy

Występowanie zarówno złożonego „sercowo-nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i złożonego „nerkowego” punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano istotnie statystycznie rzadziej w ramieniu DAPA niż PLA (odpowiednio: OR=0,76 [95%CI: 0,66; 0,87], p=0,0001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p=0,0001, NNT_{4,2 roku}=78 [95%CI: 52; 158]; HR=0,76 [95%CI: 0,67; 0,87], p<0,0001 oraz OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,65], p<0,00001, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], p<0,00001, NNT_{4,2 roku}=78 [95%CI: 58; 116]; HR=0,53 [95%CI: 0,43; 0,66], p<0,0001).

Istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo osiągnięto również w przypadku poszczególnych komponentów złożonych punktów końcowych, takich jak:

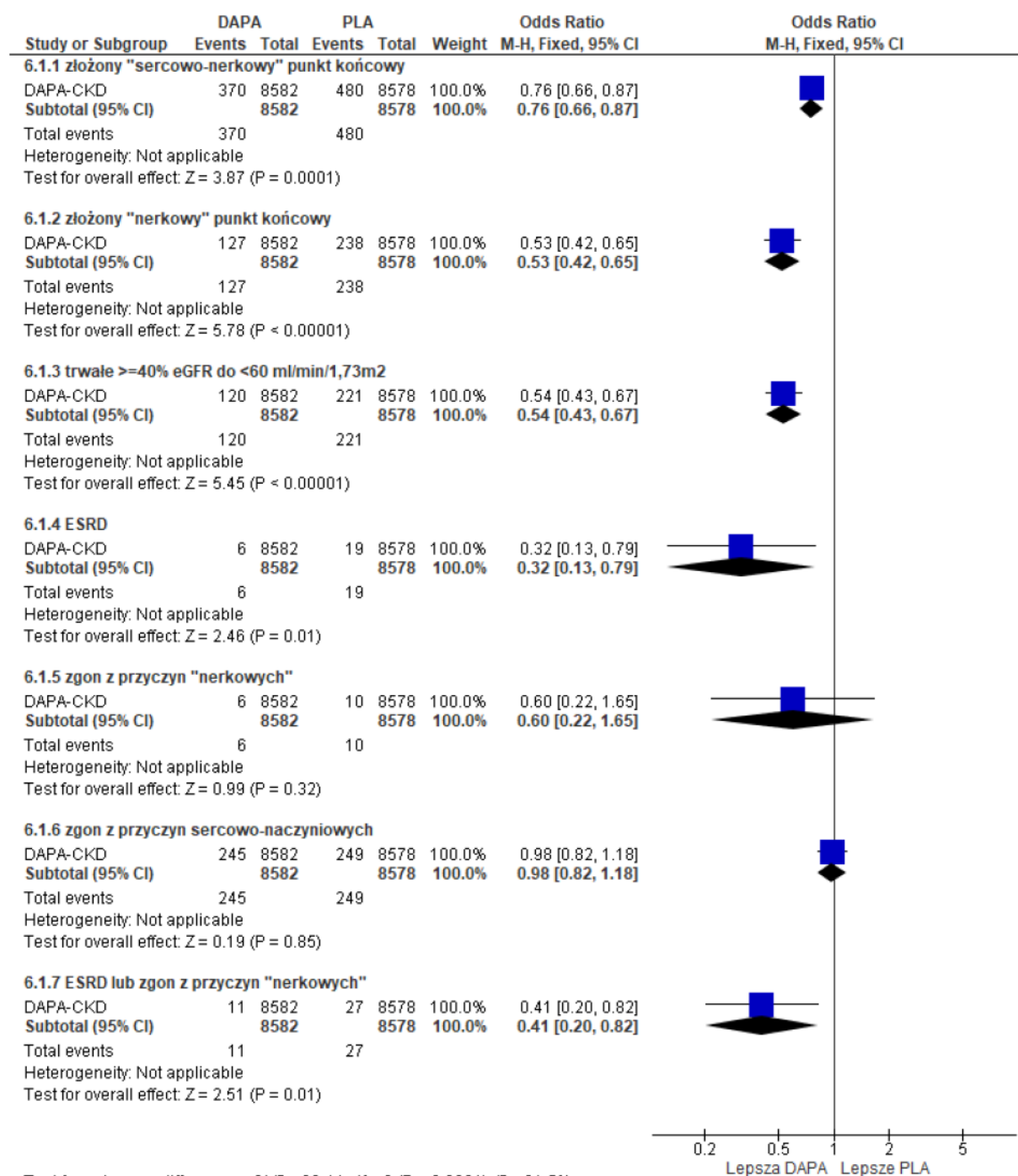
- trwale $\geq 40\%$ zmniejszenie eGFR do < 60 ml/min/1,73m² (HR=0,54 [95% CI: 0,43; 0,67], $p < 0,0001$, OR=0,54 [95% CI: 0,43; 0,67], $p < 0,00001$, RD=-0,01 [95% CI: -0,02; -0,01], $p < 0,00001$, NNT_{4,2 roku} =85 [95% CI: 63; 132]),
- ESRD (HR=0,31 [95% CI: 0,13; 0,79], $p=0,013$, OR=0,32 [95% CI: 0,13; 0,79], $p=0,01$, RD=-0,002 [95% CI: -0,003; -0,0004], $p=0,009$, NNT_{4,2 roku} =660 [95% CI: 377; 2670])
- ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (HR=0,41 [95% CI: 0,20; 0,82], $p=0,012$, OR=0,41 [95% CI: 0,20; 0,82], $p=0,01$, RD=-0,002 [95% CI: -0,003; -0,0005], $p=0,009$, NNT_{4,2 roku} =536 [95% CI: 306; 2178]).

Tab. 88. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Złożone sercowo-nerkowe i nerkowe punkty końcowe oraz ich komponenty.

Punkt końcowy	DAPA, N=8582	PLA, N=8578	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
złożony sercowo-nerkowy punkt końcowy	370 (4,3)	480 (5,6)	0,76 [0,67; 0,87]	<0,0001	0,76 [0,66; 0,87]	0,0001	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,0001	78 [52; 158]
złożony nerkowy punkt końcowy	127 (1,5)	238 (2,8)	0,53 [0,43; 0,66]	<0,0001	0,53 [0,42; 0,65]	<0,00001	-0,01 [-0,02; -0,01]	<0,00001	78 [58; 116]
trwale \geq 40% zmniejszenie eGFR do <60 ml/min/1,73m ²	120 (1,4)	221 (2,6)	0,54 [0,43; 0,67]	<0,0001	0,54 [0,43; 0,67]	<0,00001	-0,01 [-0,02; -0,01]	<0,00001	85 [63; 132]
ESRD	6 (0,1)	19 (0,2)	0,31 [0,13; 0,79]	0,013	0,32 [0,13; 0,79]	0,01	-0,002 [-0,003; -0,0004]	0,009	660 [377; 2670]
zgon nerkowy	6 (0,1)	10 (0,1)	0,60 [0,22; 1,65]	ns	0,60 [0,22; 1,65]	ns	-0,005 [-0,001; 0,0004]	ns	na
zgon sercowo-naczyniowy	245 (2,9)	249 (2,9)	0,98 [0,82; 1,17]	ns	0,98 [0,82; 1,18]	ns	-0,0005 [-0,01; 0,005]	ns	na
ESRD lub zgon nerkowy	11 (0,1)	27 (0,3)	0,41 [0,20; 0,82]	0,012	0,41 [0,20; 0,82]	0,01	-0,002 [-0,003; -0,0005]	0,009	536 [306; 2178]

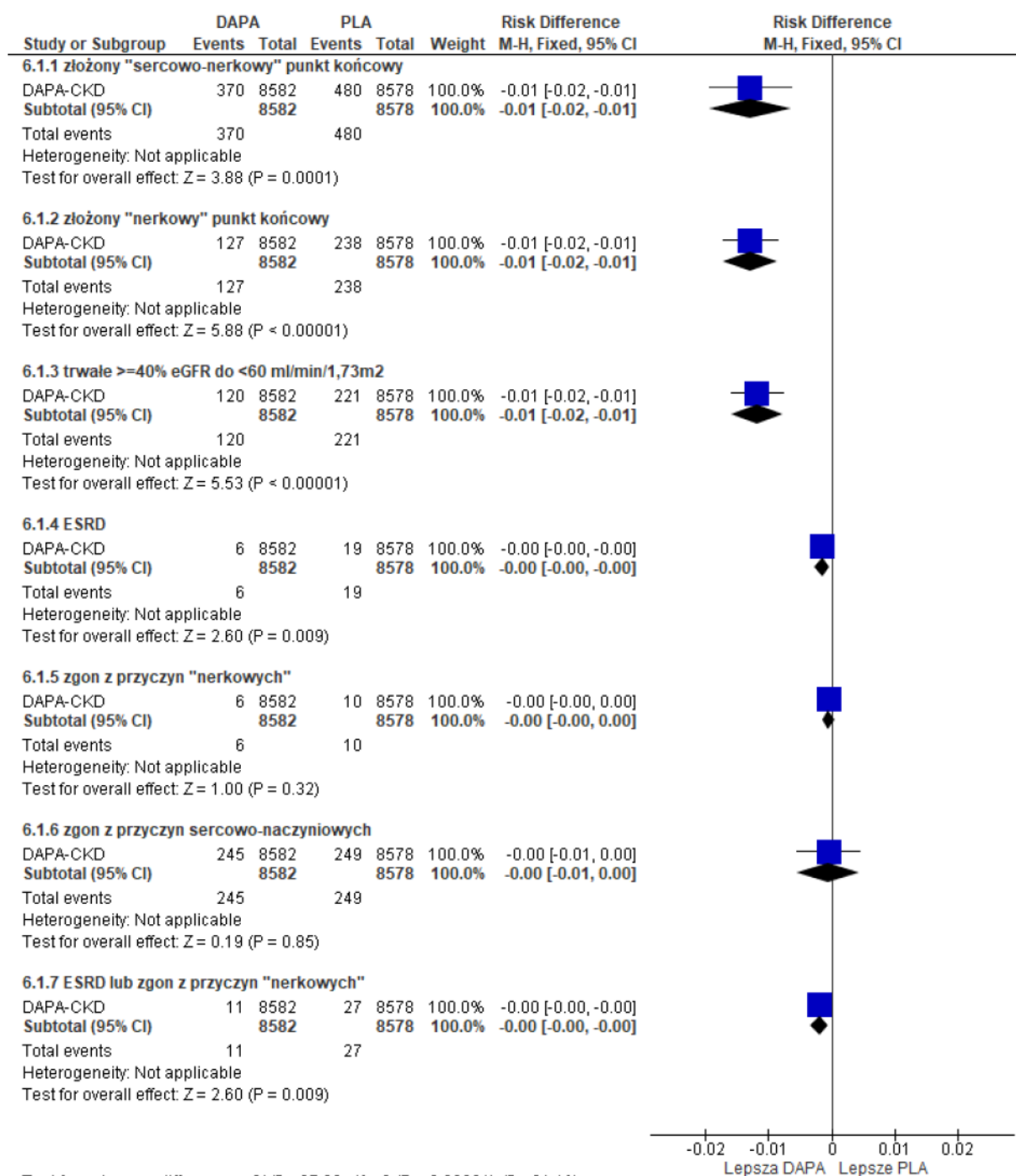
eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

Rys. 91. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).



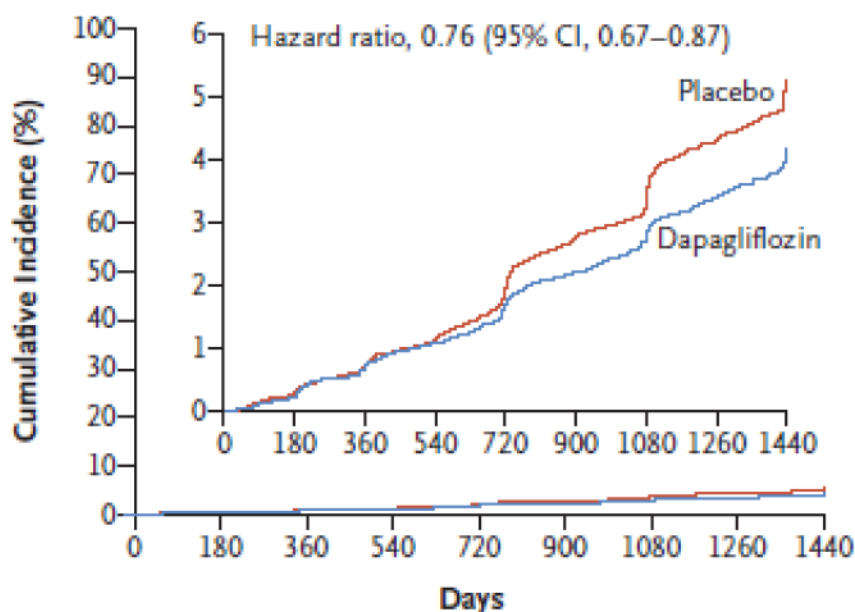
* ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych; ** ≥40% zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Rys. 92. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).



* $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych; ** $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Rys. 93. Złożony „sercowo-nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR).

**No. at Risk**

Placebo	8578	8508	8422	8326	8200	8056	7932	7409	5389
Dapagliflozin	8582	8533	8436	8347	8248	8136	8009	7534	5472

* $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do <60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Redukcja wskaźnika ACR do niższej kategorii, a nawet o 2 kategorii, występowała istotnie statystycznie częściej w grupie chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy placebo - patrz tabela i rysunki poniżej.

Progresja wskaźnika ACR do wyższej kategorii, a nawet o 2 kategorii, występowała istotnie statystycznie rzadziej w grupie chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do grupy placebo, jedynie w przypadku progresji ACR do >15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej - patrz tabela i rysunki poniżej.

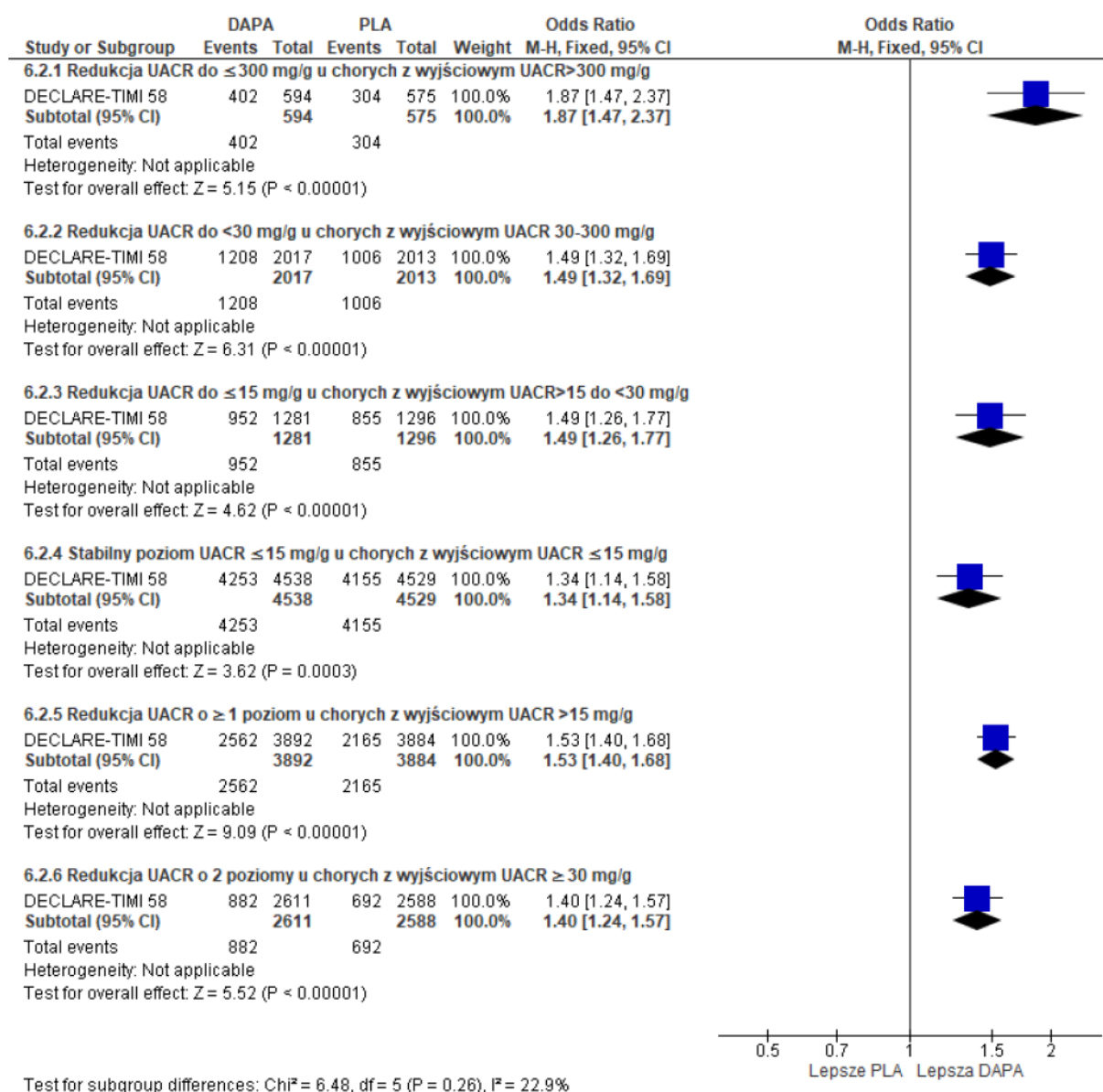
Tab. 89. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR.

Punkt końcowy	DAPA, N=8582	PLA, N=8578	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Regresja									
Redukcja ACR do ≤ 300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR > 300 mg/g	402/594 (67,7)	304/575 (52,9)	1,55 [1,33; 1,80]	<0,0001	1,87 [1,47; 2,37]	<0,00001	0,15 [0,09; 0,20]	<0,00001	7 [5; 11]
Redukcja ACR do < 30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g	1208/2017 (59,9)	1006/2013 (50,0)	1,36 [1,25; 1,47]	<0,0001	1,49 [1,32; 1,69]	<0,00001	0,10 [0,07; 0,13]	<0,00001	11 [8; 15]
Redukcja ACR do ≤ 15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR > 15 do < 30 mg/g	952/1281 (74,3)	855/1296 (66,0)	1,26 [1,15; 1,39]	<0,0001	1,49 [1,26; 1,77]	<0,00001	0,08 [0,05; 0,12]	<0,00001	12 [9; 21]
Stabilny poziom ACR ≤ 15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g	4253/4538 (93,7)	4155/4529 (91,7)	1,08 [1,04; 1,13]	0,0003	1,34 [1,14; 1,58]	0,0003	0,02 [0,01; 0,03]	0,0003	51 [33; 110]
Redukcja ACR o ≥ 1 poziom u chorych z wyjściowym ACR > 15 mg/g	2562/3892 (65,8)	2165/3884 (55,7)	1,34 [1,27; 1,42]	<0,0001	1,53 [1,40; 1,68]	<0,00001	0,10 [0,08; 0,12]	<0,00001	10 [9; 13]
Redukcja ACR o 2 poziomy u chorych z wyjściowym ACR ≥ 30 mg/g	882/2611 (33,8)	692/2588 (26,7)	1,34 [1,21; 1,48]	<0,0001	1,40 [1,24; 1,57]	<0,00001	0,07 [0,05; 0,10]	<0,00001	15 [11; 22]
Progresja									
Progresja ACR do > 15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g	2389/4538 (52,6)	2453/4529 (54,2)	0,95 [0,89; 1,00]	0,0570	0,94 [0,87; 1,02]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na

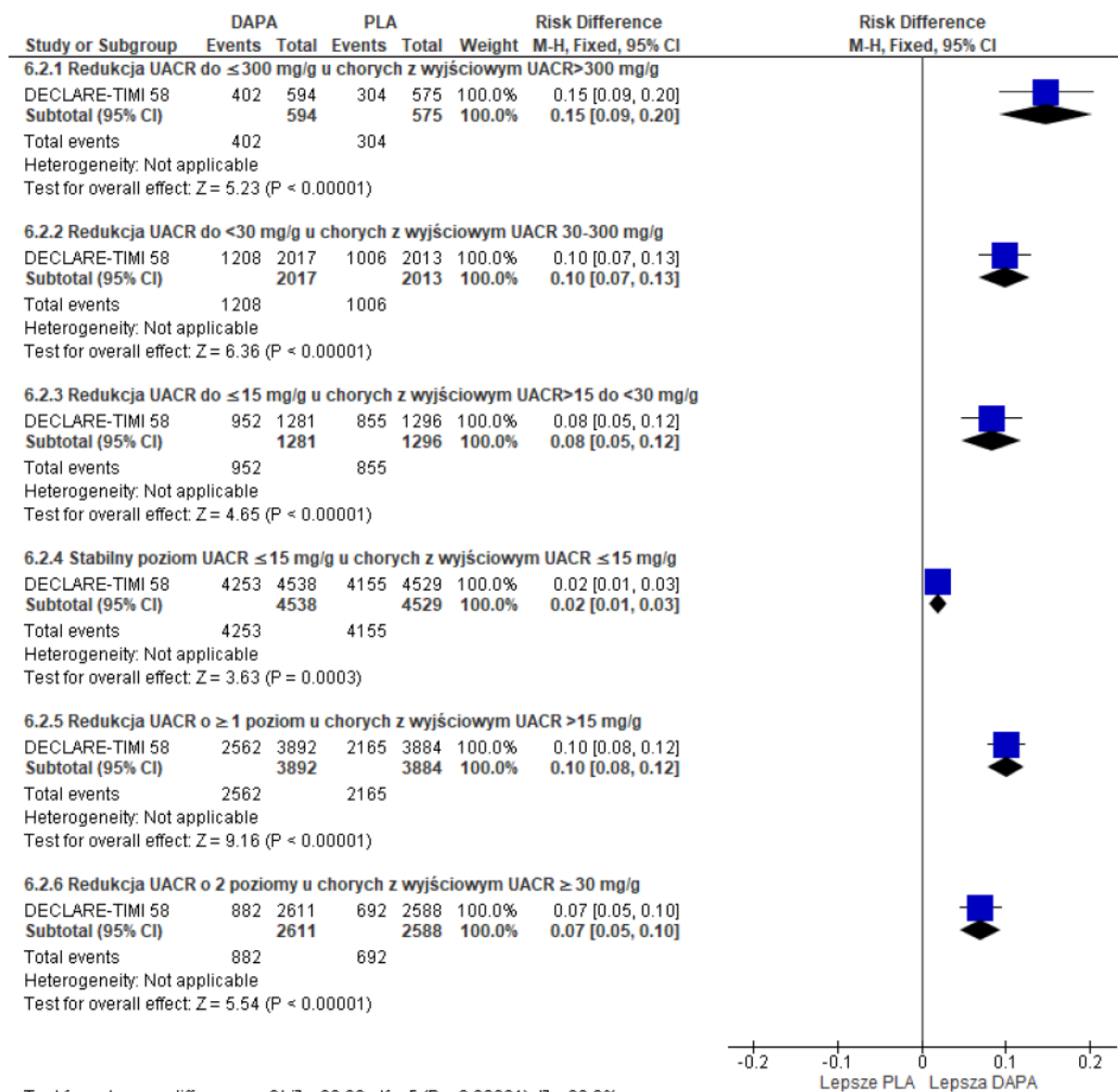
Punkt końcowy	DAPA, N=8582	PLA, N=8578	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Progresja ACR do ≥ 30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR < 30 mg/g	1964/5819 (33,8)	2234/5825 (38,4)	0,84 [0,79; 0,89]	$< 0,0001$	0,82 [0,76; 0,88]	$< 0,00001$	-0,05 [-0,06; - 0,03]	$< 0,00001$	22 [16; 35]
Progresja ACR do > 300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR 30-300 mg/g	414/2017 (20,5)	597/2013 (29,7)	0,65 [0,57; 0,73]	$< 0,0001$	0,61 [0,53; 0,71]	$< 0,00001$	-0,09 [-0,12; - 0,06]	$< 0,00001$	11 [9; 16]
Progresja ACR o ≥ 1 poziom u chorych z wyjściowym ACR ≤ 300 mg/g	3558/7836 (45,4)	3930/7838 (50,1)	0,86 [0,82; 0,90]	$< 0,0001$	0,83 [0,78; 0,88]	$< 0,00001$	-0,05 [-0,06; - 0,03]	$< 0,00001$	22 [16; 32]
Progresja ACR o 2 poziomy u chorych z wyjściowym ACR < 30 mg/g	1257/5819 (21,6)	1461/5825 (25,1)	0,84 [0,78; 0,90]	$< 0,0001$	0,82 [0,76; 0,90]	$< 0,00001$	-0,03 [-0,05; - 0,02]	$< 0,00001$	29 [20; 52]

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu.

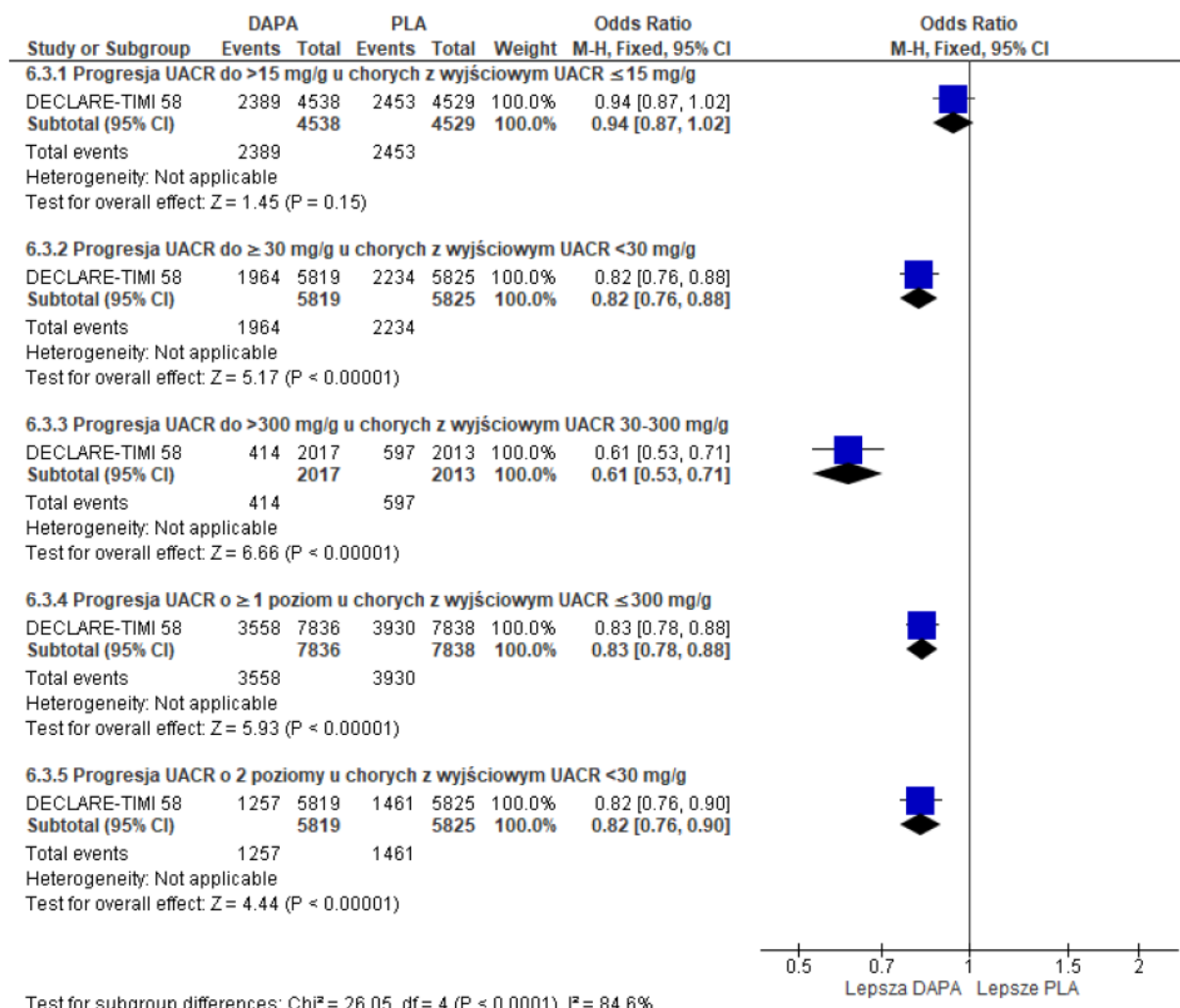
Rys. 94. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).



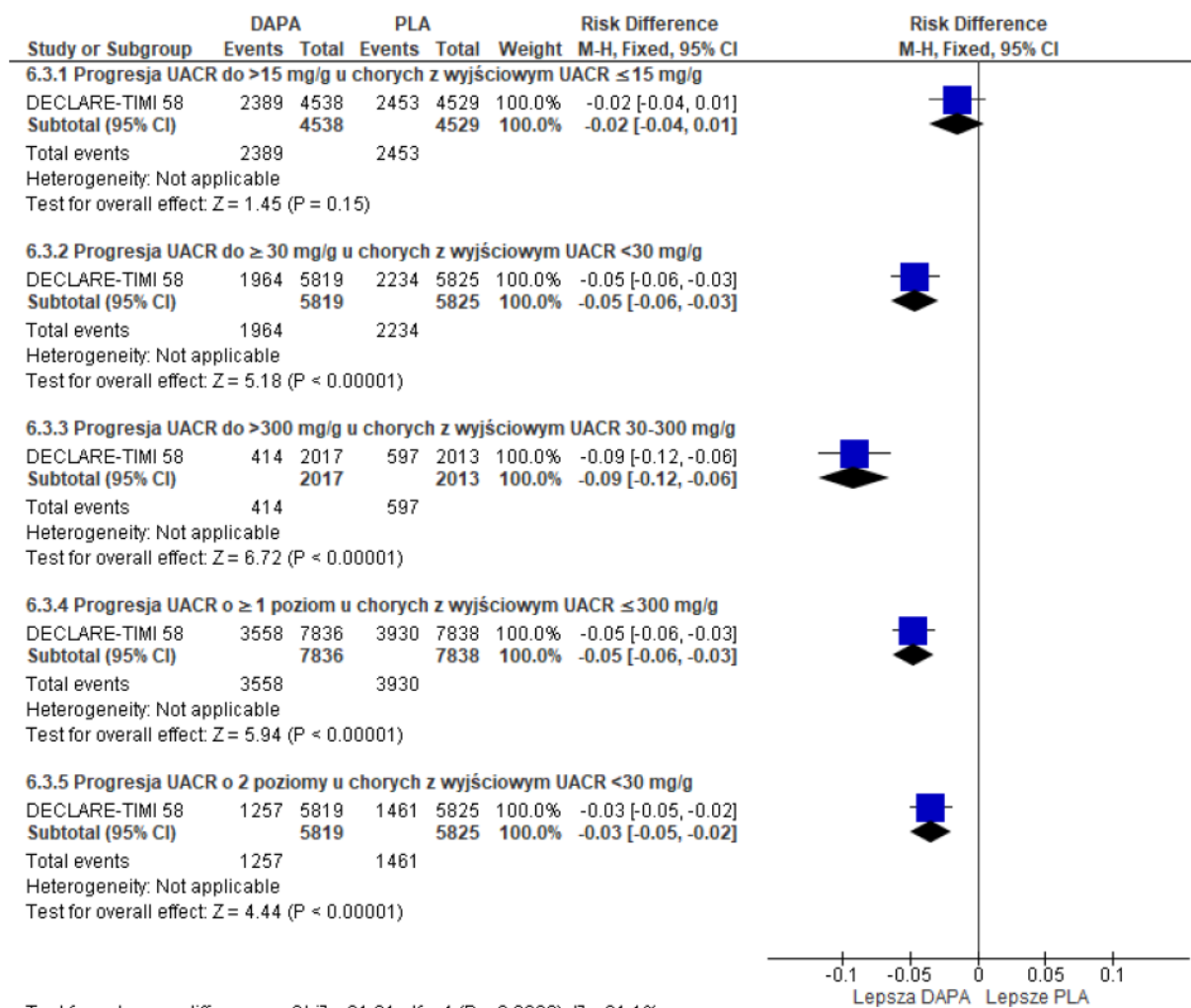
Rys. 95. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).



Rys. 96. Progresa wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).

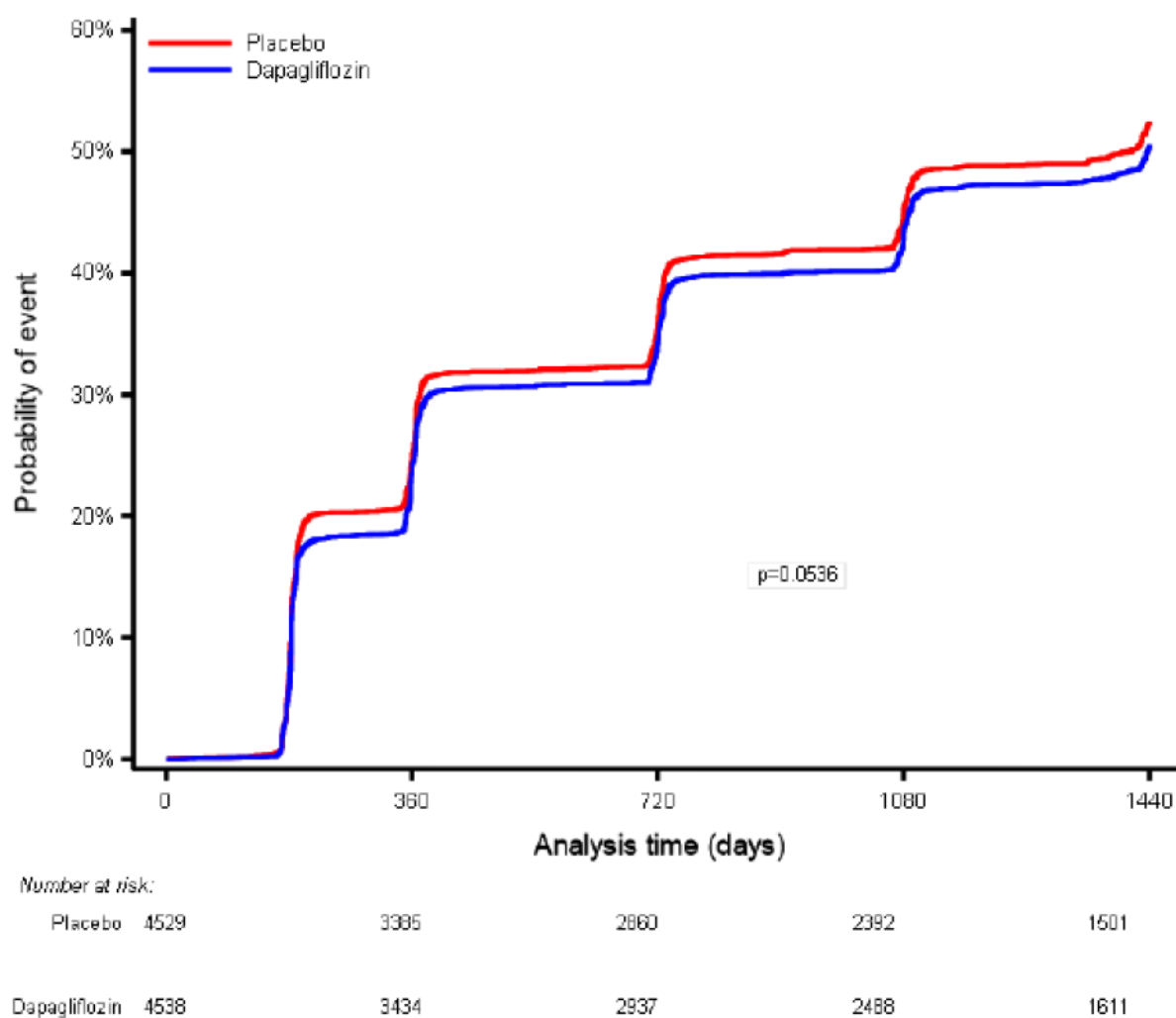


Rys. 97. Progresa wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).

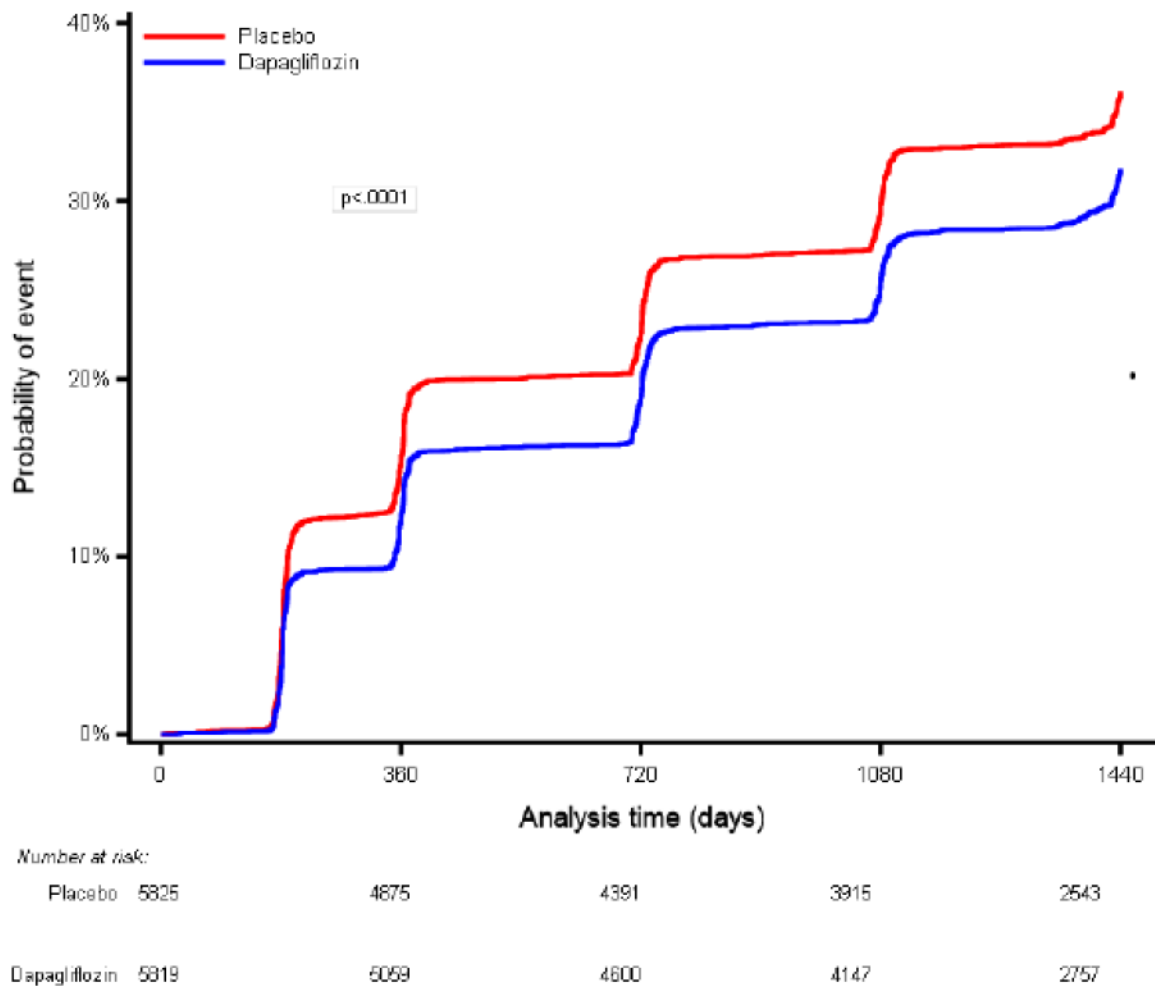


Istotnie statystycznie mniej pacjentów w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo zmieniało kategorię na ACR ≥30 mg/g (chorzy z wyjściowym ACR <30 mg/g; p<0,0001) oraz >300 mg/g (chorzy z wyjściowym ACR ≤300 mg/g; p<0,0001). Jedynie w przypadku zmiany kategorii wśród chorych z wyjściowym ACR ≤15 mg/g na ACR >15 mg/g nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej - patrz wykresy poniżej.

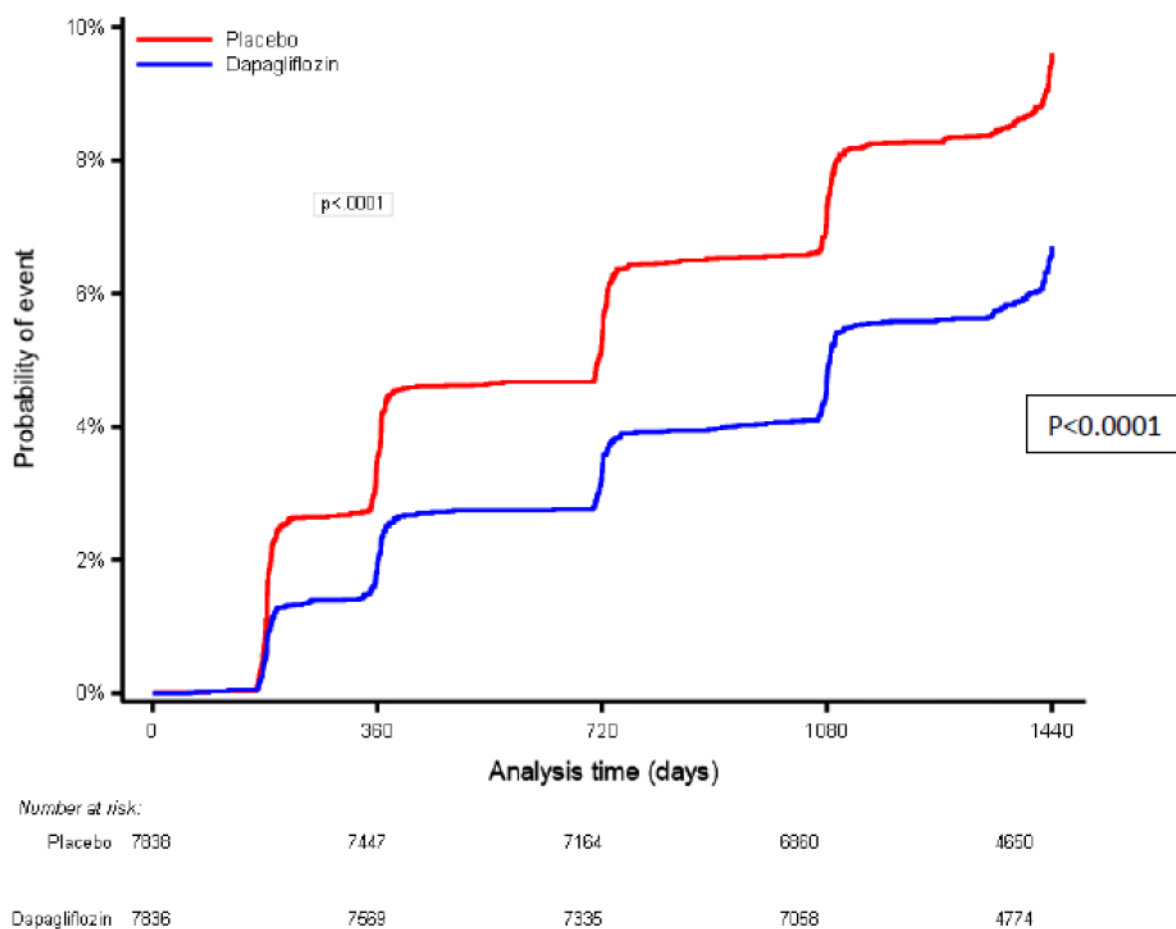
Rys. 98. Nowi pacjenci z ACR >15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤15 mg/g.



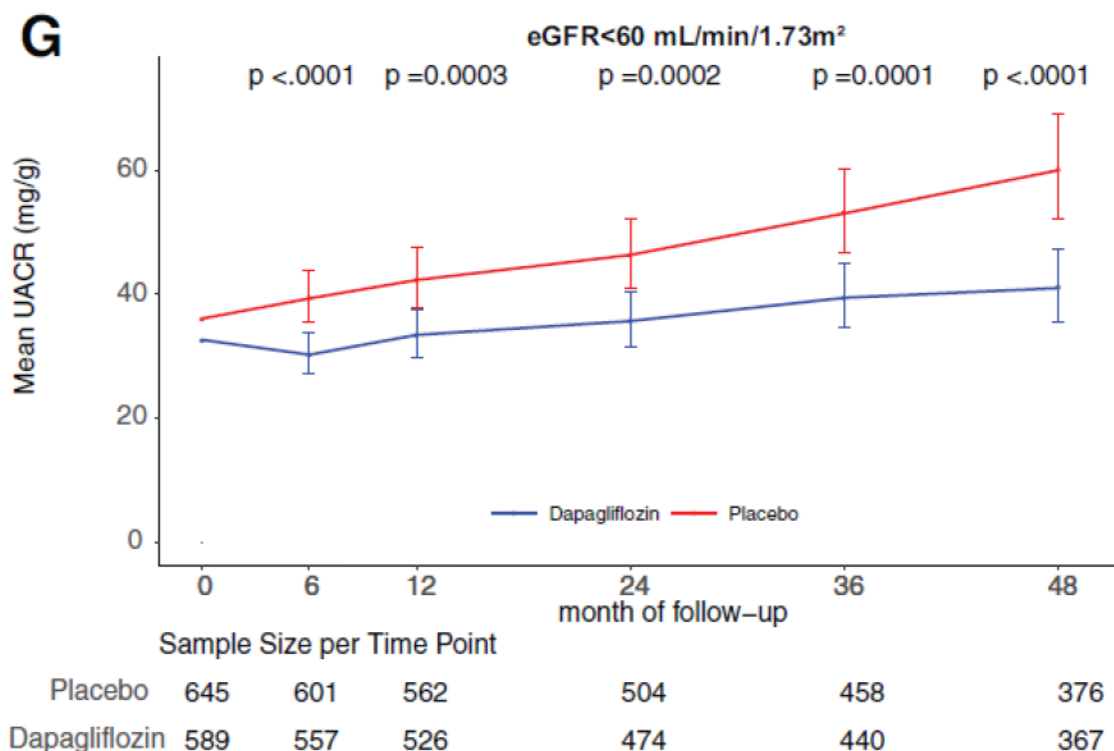
Rys. 99. Nowi pacjenci z ACR ≥ 30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR < 30 mg/g.



Rys. 100. Nowi pacjenci z ACR >300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤300 mg/g.



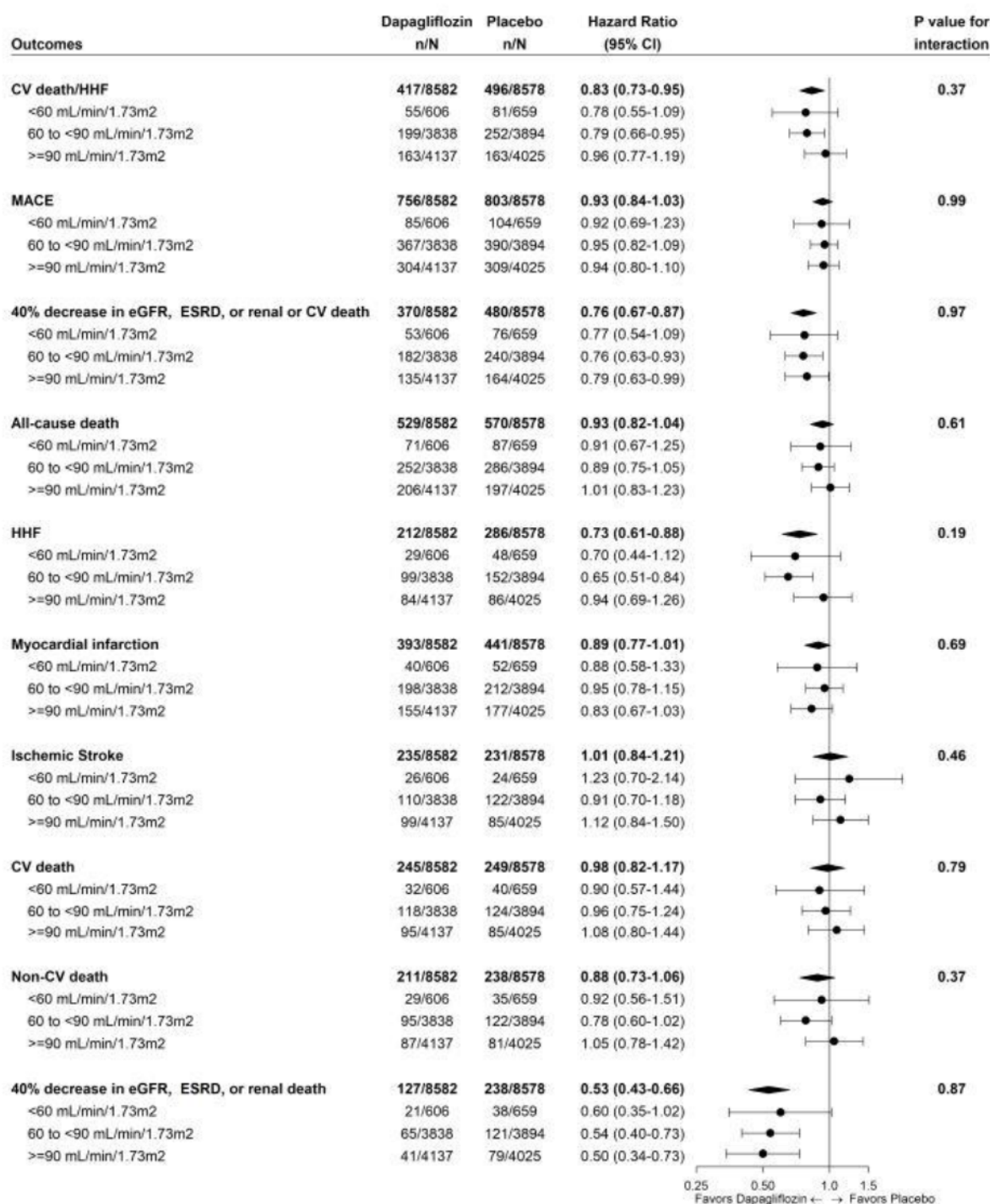
W badaniu DECLARE-TIMI 58 u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73m² obserwowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost wskaźnika ACR w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo - patrz rysunek poniżej.

Rys. 101. Zmiana wskaźnika ACR w czasie badania DECLARE-TIMI 58 u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73m².

Wyniki badania w zależności od funkcji nerek

Wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu DECLARE-TIMI 58 były spójne w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) i konsekwentnie wskazywały na skuteczność dapagliflozyny w populacjach chorych z eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² w zakresie m.in. złożonych nerkowych punktów końcowych, pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² z uwagi na niewielką liczebność próby.

Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) przedstawiono na schemacie poniżej.

Rys. 102. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek.²⁸

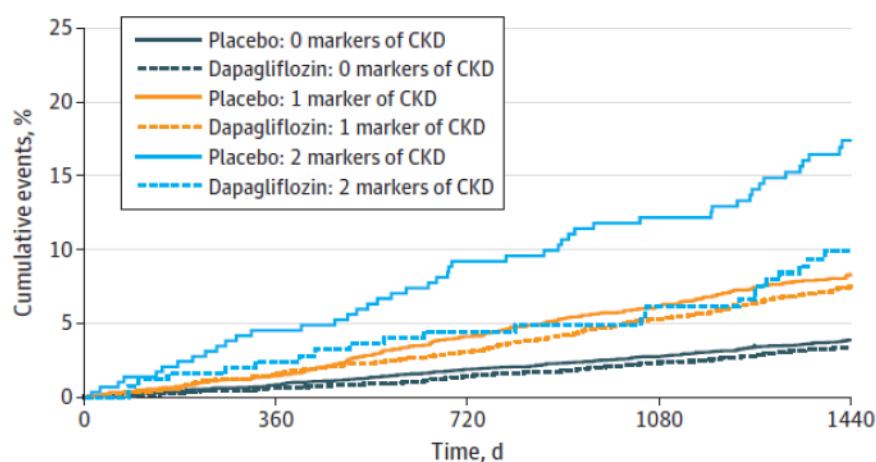
CV - sercowo-naczyniowe (ang. *cardiovascular*); HHF - hospitalizacja z powodu niewydolności serca (ang. *hospitalization for heart failure*); HF - niewydolność serca (ang. *heart failure*); eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego/wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); ESRD - schyłkowa niewydolność nerek (ang. *end stage renal disease*).

Wyniki badania w zależności od liczby markerów PChN

W badaniu DECLARE-TIMI 58 u chorych z cukrzycą typu 2, największe różnice w częstotliwości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) oraz poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) pomiędzy grupą dapagliflozyny i placebo obserwowano w subpopulacji chorych z 2 markerami PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g) - patrz rysunki poniżej.

Rys. 103. Krzywa Kaplana-Meiera dla złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN.

A CV death plus HHF

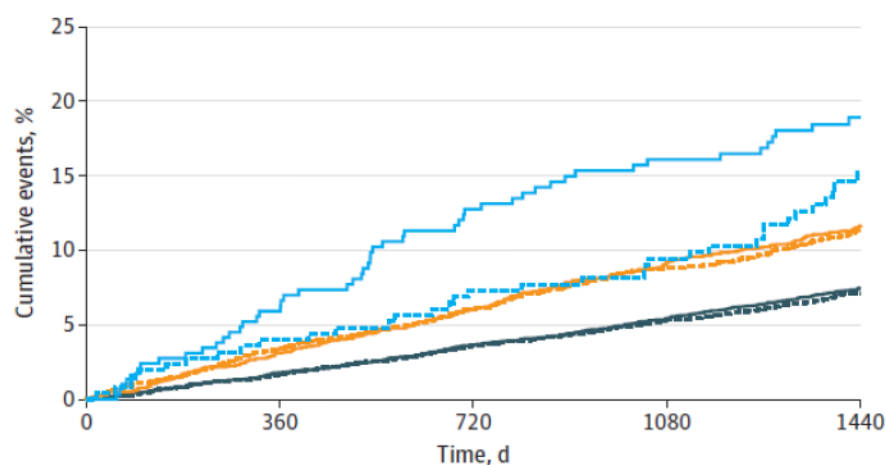


No. at risk

Placebo: 0 markers of CKD	5473	5380	5259	5134	3497
Dapagliflozin: 0 markers of CKD	5485	5401	5300	5173	3560
Placebo: 1 marker of CKD	2647	2579	2463	2361	1592
Dapagliflozin: 1 marker of CKD	2689	2622	2544	2436	1617
Placebo: 2 markers of CKD	293	268	251	236	164
Dapagliflozin: 2 markers of CKD	255	240	232	219	159

Rys. 104. Krzywa Kaplana-Meiera dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN.

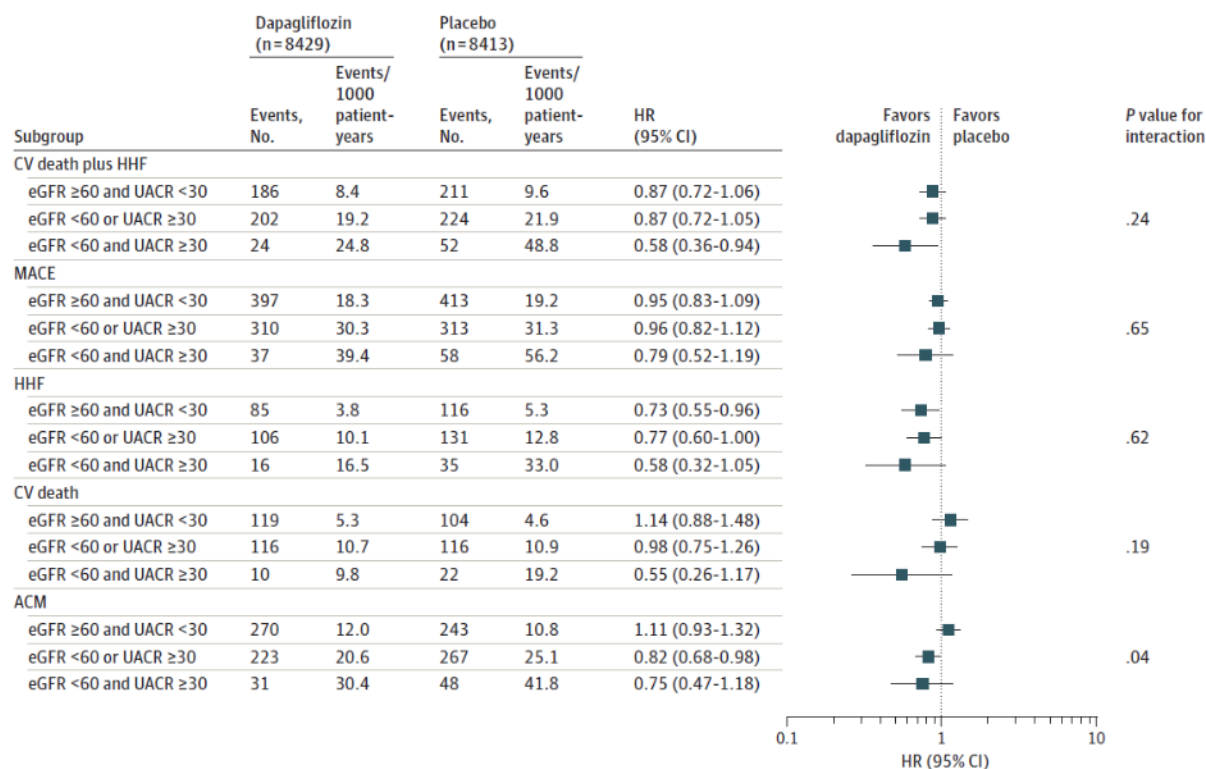
B MACE



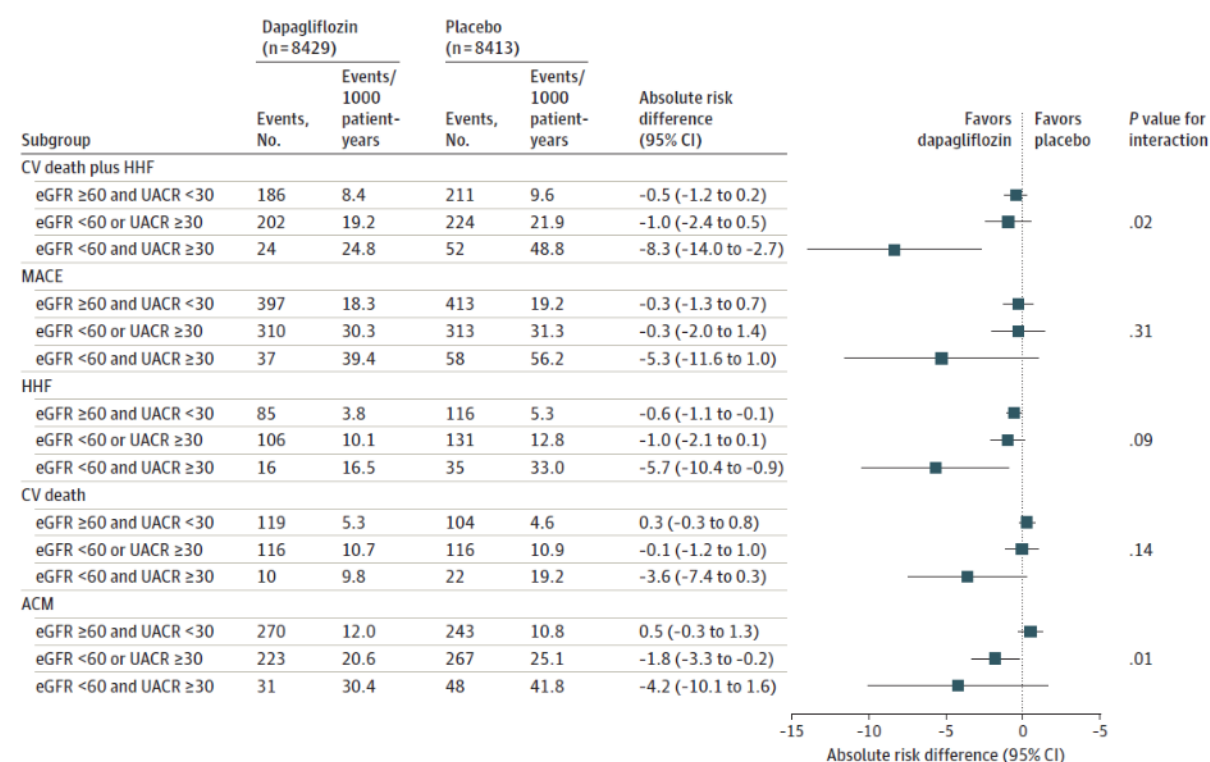
No. at risk					
Placebo: 0 markers of CKD	5473	5328	5168	4999	3364
Dapagliflozin: 0 markers of CKD	5485	5346	5185	5018	3419
Placebo: 1 marker of CKD	2647	2533	2410	2284	1530
Dapagliflozin: 1 marker of CKD	2689	2573	2463	2344	1548
Placebo: 2 markers of CKD	293	264	241	224	159
Dapagliflozin: 2 markers of CKD	255	235	224	209	153

W badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano, że u chorych cukrzycą typu 2 dapagliflozyna w porównaniu do placebo pod względem częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych jest znacznie bardziej skuteczna w subpopulacji chorych z 2 markerami PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g) niż w subpopulacji chorych z 1 markerem PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub ACR ≥30 mg/g) lub bez PChN (eGFR ≥60 ml/min/1,73 m² i ACR <30 mg/g) - patrz rysunki poniżej.

Rys. 105. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny i placebo w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58.



Rys. 106. Bezwzględna różnica ryzyka skuteczności dapagliflozyny vs placebo w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58



Podsumowanie

W badaniu DECLARE-TIMI 58 wykazano, że dapagliflozyna dodana do leczenia hipoglikemizującego w porównaniu z placebo dodanego do leczenia hipoglikemizującego u pacjentów z cukrzycą typu 2 z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobą sercowo-naczyniową **zmniejsza o 17% ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz o 27% ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca**. Stosowanie dapagliflozyny związane było również z **istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia złożonych „nerkowych” punktów końcowych (o 24% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek lub z przyczyn sercowo-naczyniowych i o 47% w przypadku punktu końcowego zdefiniowanego jako $\geq 40\%$ zmniejszenie EGFR do < 60 ml/min/1,73 m², schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z powodu niewydolności nerek)**.

Wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu DECLARE-TIMI 58 były spójne w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m², eGFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²) i konsekwentnie wskazywały na skuteczność dapagliflozyny w populacjach chorych z eGFR 60 do < 90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w zakresie m.in. złożonych nerkowych punktów końcowych, pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w populacji chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² z uwagi na niewielką liczebność próby.

Uzyskane dane wskazują na przewagę dapagliflozyny w kontekście zmniejszenia liczby zgonów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca oraz zmniejszenia liczby powikłań nerkowych cukrzycy. Daje to podstawy do umocnienia pozycji leku, jako technologii o korzyściach wykazanych na twardych punktach końcowych.

7.3 DAPA-HF

Celem międzynarodowego randomizowanego badania klinicznego **DAPA-HF**²⁹ była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z rozpoznaną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (HFrEF), niezależnie od obecności lub braku cukrzycy typu 2.

Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. Skuteczność leczenia oceniano w oparciu o twarde punkty końcowe.

Do badania włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat, ze zdiagnozowaną niewydolnością serca (klasy II-IV wg NYHA) i ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF $< 40\%$). Wykluczono chorych z eGFR < 30 ml/min/1,73 m² lub szybko zmniejszającą się czynnością nerek.

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do ramienia DAPA lub do ramienia kontrolnego oraz stratyfikowano zgodnie z następującym kryterium: stwierdzona cukrzyca typu 2 (tzn. ustalona diagnoza lub poziom hemoglobiny glikowanej $\geq 6,5\%$ [≥ 48 mmol/mol]) podczas badania przesiewowego (14-dniowy okres badania przed randomizacją).

Pacjenci w ramieniu DAPA przyjmowali dapagliflozynę w dawce 10 mg raz dziennie, a w ramieniu kontrolnym placebo.

Do badania włączono 4 744 pacjentów, w tym 2 373 pacjentów w grupie DAPA oraz 2 371 pacjentów w ramieniu kontrolnym (PLA). W grupie DAPA 5 pacjentów nie otrzymało dapagliflozyny, natomiast w ramieniu kontrolnym 3 pacjentów nie otrzymało placebo.

Mediana obserwacji w badaniu wynosiła 18,2 mies. (zakres: 0-27,8 mies.).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był złożony punkt końcowy zdefiniowany jako pogorszenie niewydolności serca (nieplanowana hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu niewydolności serca wymagająca leczenia dożylnego) lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej. W badaniu oceniano także pogorszenie czynności nerek (złożony punkt końcowy) zdefiniowane jako: co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek.

Nerkowe punkty końcowe

Występowanie pogorszenia czynności nerek zdefiniowanego jako co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek raportowano z mniejszą częstością w ramieniu DAPA niż PLA, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (HR=0,71 [95%CI: 0,44; 1,16], p=ns; OR=0,71 [95%CI: 0,44; 1,16], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNT_{18,2 mies.}=na).

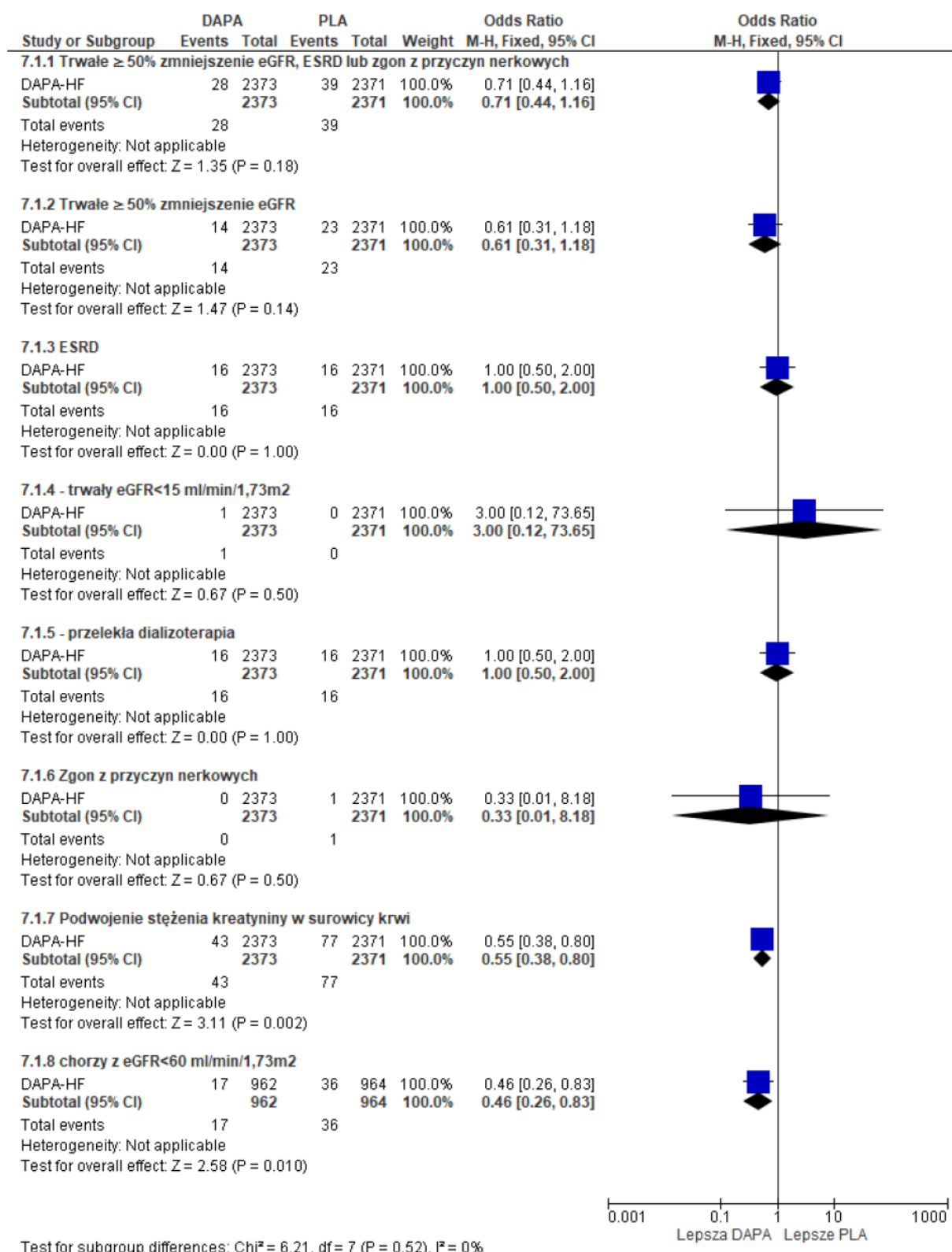
Stosowanie dapagliflozyny powodowało 44% redukcję ryzyka podwojenia stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami w porównaniu do grupy placebo, w tym u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73m² (odpowiednio HR=0,56 [95%CI: 0,39; 0,82], p=0,003; OR=0,55 [95%CI: 0,38; 0,80], p=0,002; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,01], p=0,002; NNT_{18,2 mies.}=70 [95% CI: 43; 185] oraz HR=0,74 [95%CI: 0,26; 0,83], p<0,05; OR=0,46 [95%CI: 0,26; 0,83], p=0,01; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,008; NNT_{18,2 mies.}=51 [95% CI: 30; 197]).

Tab. 90. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek.

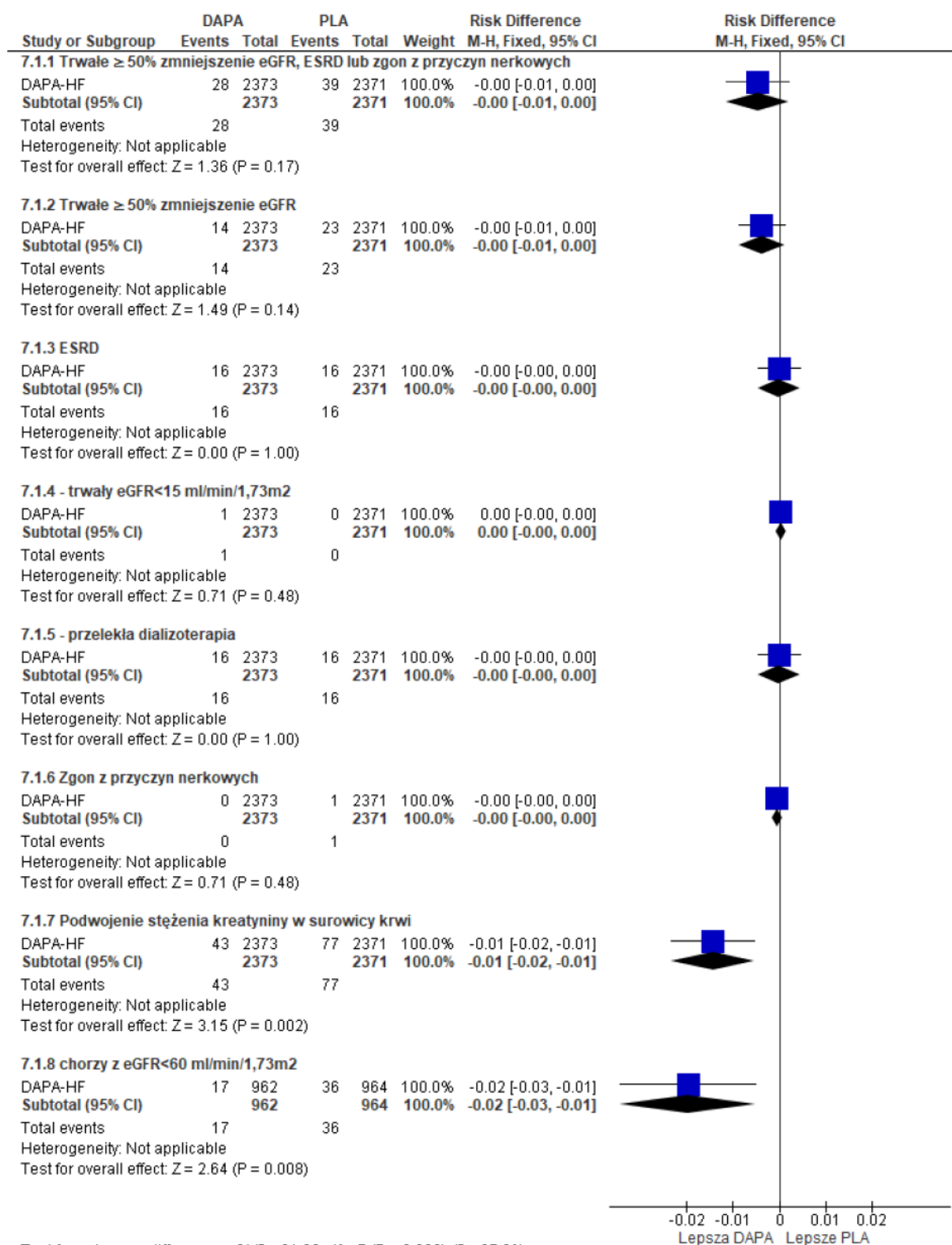
Punkt końcowy	DAPA, n/N (%)	PLA, n/N (%)	HR [95%CI]	p	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Trwale \geq 50% zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	28/2373 (1,2)	39/2371 (1,6)	0,71 [0,44; 1,16]	ns	0,71 [0,44; 1,16]	ns	-0,005 [-0,01; 0,002]	ns	na
Trwale \geq 50% zmniejszenie eGFR	14/2373 (0,6)	23/2371 (1,0)	0,60 [0,31; 1,16]	ns	0,61 [0,31; 1,18]	ns	-0,004 [-0,01; 0,001]	ns	na
ESRD	16/2373 (0,7)	16/2371 (0,7)	1,00 [0,50; 1,99]	ns	1,00 [0,50; 2,00]	ns	-0,00001 [-0,005; 0,005]	ns	na
- trwały eGFR<15 ml/min/1,73m ²	1/2373 (0,04)	0/2371 (0)	-	-	3,00 [0,12; 73,65]	ns	-0,0004 [-0,001; 0,002]	ns	na
- przewlekła dializoterapia	16/2373 (0,7)	16/2371 (0,7)	1,00 [0,50; 1,99]	ns	1,00 [0,50; 2,00]	ns	-0,00001 [-0,005; 0,005]	ns	na
- przeszczep nerki	0/2373 (0)	0/2371 (0)	-	-	-	-	-	-	-
Zgon z przyczyn nerkowych	0/2373 (0)	1/2371 (0,04)	-	-	0,33 [0,01; 8,18]	ns	-0,0004 [-0,002; 0,001]	ns	na
Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami	43/2373 (1,8)	77/2371 (3,2)	0,56 [0,39; 0,82]	0,003	0,55 [0,38; 0,80]	0,002	-0,01 [-0,02; -0,01]	0,002	70 [43; 185]
- chorzy z eGFR<60	17/962 (1,8)	36/964 (3,7)	0,74 [0,26; 0,83]	<0,05	0,46 [0,26; 0,83]	0,01	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,008	51 [30; 197]

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek.

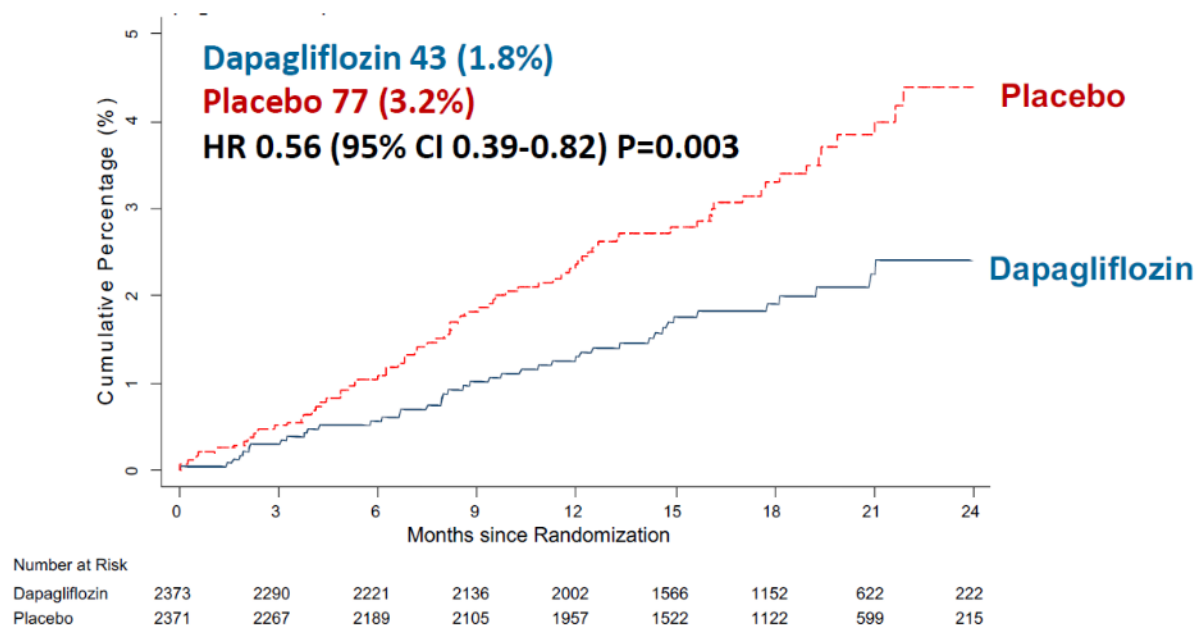
Rys. 107. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (OR).



Rys. 108. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (RD).



Rys. 109. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami (HR).



Pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń

W ramieniu DAPA obserwowano mniej zdarzeń pogorszenia czynności nerek na 100 pacjento-lat niż w ramieniu PLA, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 91. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat [95% CI]		IRD (SD) [95%CI]*	p*	IRR (SD) [95%CI]*	p*
	DAPA	PLA				
Trwale $\geq 50\%$ zmniejszenie eGFR, ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	0,85 [0,59; 1,23]	1,20 [0,88; 1,65]	-0,004 (0,01) [-0,03; 0,02]	ns	0,71 (1,42) [0,04; 11,40]	ns
Trwale $\geq 50\%$ zmniejszenie eGFR	0,43 [0,25; 0,72]	0,71 [0,47; 1,07]	-0,003 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,61 (1,93) [0,01; 26,73]	ns
ESRD	0,48 [0,30; 0,79]	0,49 [0,30; 0,80]	-0,0001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,98 (2,03) [0,02; 52,44]	ns
- przewlekła dializoterapia	0,48 [0,30; 0,80]	0,49 [0,30; 0,80]	-0,0001 (0,01) [-0,02; 0,02]	ns	0,98 (2,03) [0,02; 52,44]	ns

eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; ESRD - schyłkowa niewydolność nerek; *założenie o rozkładzie normalnym.

Wyniki badania w zależności od funkcji nerek

W publikacji Jhund 2020³⁰ przedstawiono wyniki badania DAPA-HF w zależności od funkcji nerek w predefiniowanych subpopulacjach chorych z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oraz ≥ 60 ml/min/1,73 m².

Spośród 4 742 pacjentów z oszacowanym początkowym eGFR, u 1 926 (41%) eGFR oszacowano jako <60 ml/min/1,73 m², natomiast u 2 816 (59%) - jako ≥60 ml/min/1,73 m².

Pacjenci z niższym eGFR byli starsi (średnio 71 lat w porównaniu do 63 lat). Większy ich odsetek stanowiły kobiety (28% vs 20%), a także większy odsetek miał niewydolność serca o przyczynie niedokrwiennej (61% vs 53%) w porównaniu z pacjentami z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m². Pacjenci z eGFR <60 ml/min/1,73 m² mieli wyższy N-końcowy peptyd natriuretyczny typu pro-B, wolniejszą częstość akcji serca i częściej mieli w wywiadzie migotanie przedsionków, zawał mięśnia sercowego, nadciśnienie i cukrzycę typu 2. Pacjenci ci byli także częściej leczeni lekami moczopędnymi, ale rzadziej blokerami układu renina-angiotensyna lub antagonistami receptorów mineralokortykoidów, w porównaniu z pacjentami z eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

Wpływ dapagliflozyny na pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe nie różnił się w zależności od kategorii eGFR chorych. Wyniki badania DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR przedstawiono w poniższej tabeli.

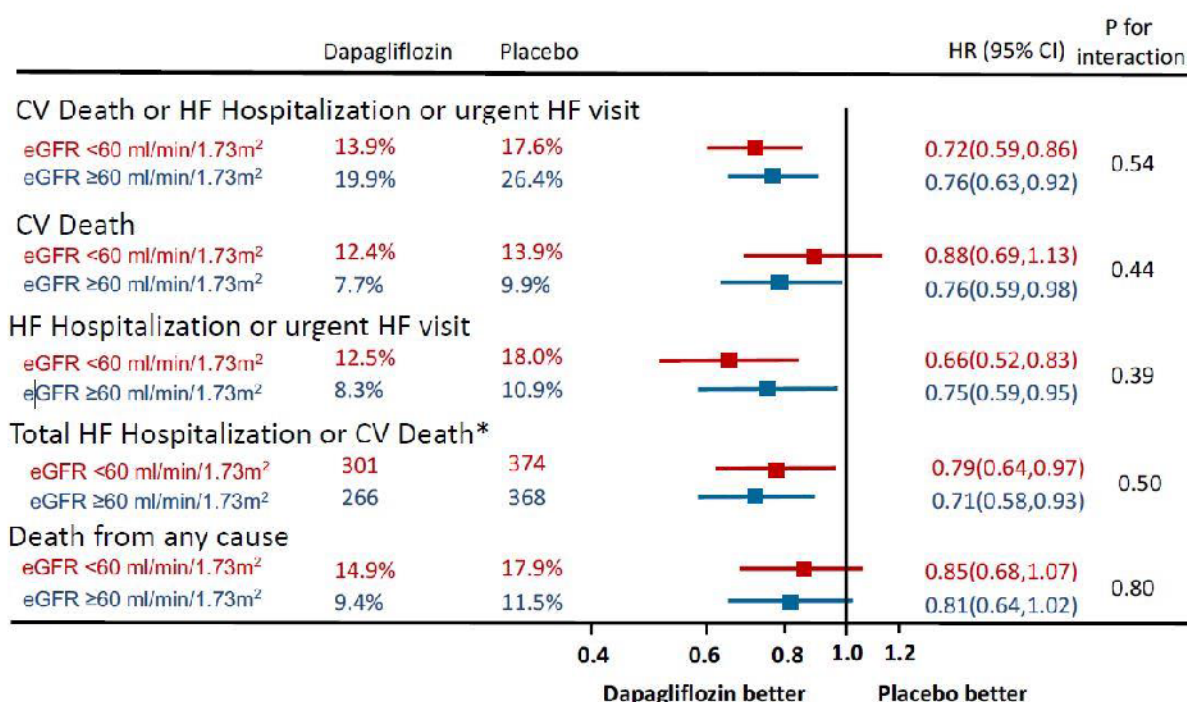
Tab. 92. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.

Punkt końcowy	eGFR<60 ml/min/1,73 m ²		eGFR≥60 ml/min/1,73 m ²		P dla interakcji
	PLA, N=964	DAPA, N=962	PLA, N=1 406	DAPA, N=1 410	
Zgon z przyczyn CV, hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF					
n (%)	254 (26,4)	191 (19,9)	248 (17,6)	195 (13,9)	0,54
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	20,0 [17,7; 22,6]	14,5 [12,6; 16,7]	13,0 [11,5; 14,7]	9,9 [8,6; 11,4]	
HR [95%CI%]	0,72 [0,59; 0,86]		0,76 [0,63; 0,92]		
Zgon z przyczyn CV					
n (%)	134 (13,9)	119 (12,4)	139 (9,9)	108 (7,7)	0,44
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	9,7 [8,2; 11,5]	8,6 [7,6; 10,9]	6,9 [5,8; 8,1]	5,3 [4,4; 6,3]	
HR [95%CI%]	0,88 [0,69; 1,13]		0,76 [0,59; 0,98]		
Hospitalizacja lub pilna wizyta z powodu HF					
n (%)	173 (18,0)	120 (12,5)	153 (10,9)	117 (8,3)	0,39
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	13,7 [11,8; 15,9]	9,1 [7,6; 10,9]	8,0 [6,8; 9,4]	5,9 [5,0; 7,1]	
HR [95%CI%]	0,66 [0,52; 0,83]		0,75 [0,59; 0,95]		
Hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyn CV					
n (%)	374	301	368	266	0,50
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	26,8 [19,2; 24,1]	21,5 [19,2; 24,1]	18,0 [16,3; 20,0]	12,8 [11,4; 14,4]	

Punkt końcowy	eGFR<60 ml/min/1,73 m ²		eGFR≥60 ml/min/1,73 m ²		P dla interakcji
	PLA, N=964	DAPA, N=962	PLA, N=1 406	DAPA, N=1 410	
HR [95%CI%]	0,79 [0,64; 0,97]		0,71 [0,58; 0,93]		
Zgon niezależnie od przyczyny					
n (%)	168 (17,4)	143 (14,9)	161 (11,5)	133 (9,4)	0,80
Liczba zdarzeń/100 pacjentolat [95%CI]	12,2 [10,5; 14,2]	10,3 [8,8; 12,2]	7,9 [6,8; 9,3]	6,5 [5,5; 7,7]	
HR [95%CI%]	0,85 [0,68; 1,07]		0,81 [0,64; 1,02]		
Kwestionariusz <i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire</i>					
Zmiana po 8 mies., średnia (SD)	6,3 (18,9)	3,0 (19,2)	6,0 (18,5)	3,5 (19,3)	
Odsetek ze wzrostem wyniku ≥5 pkt po 8 mies. [95%CI]	49,2 [46,0; 52,5]	55,3 [52,0; 58,7]	52,1 [49,3; 54,9]	60,3 [57,5; 63,0]	
OR [95%CI%]	1,13 [1,02; 1,24]		1,17 [1,08; 1,27]		0,52
Odsetek ze spadkiem wyniku ≥5 pkt po 8 mies. [95%CI]	30,0 [25,0; 31,0]	33,7 [30,6; 36,8]	32,3 [29,7; 34,8]	23,5 [21,2; 25,8]	
OR [95%CI%]	0,88 [0,79; 0,97]		0,81 [0,74; 0,88]		0,23

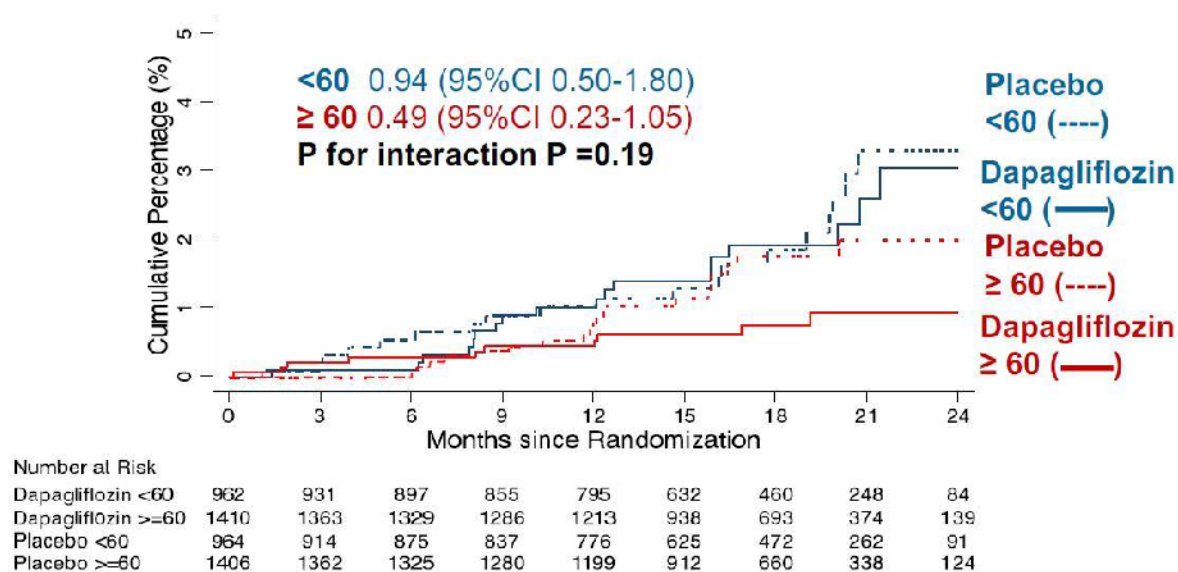
CV - sercowo-naczyniowy; HF - niewydolność serca.

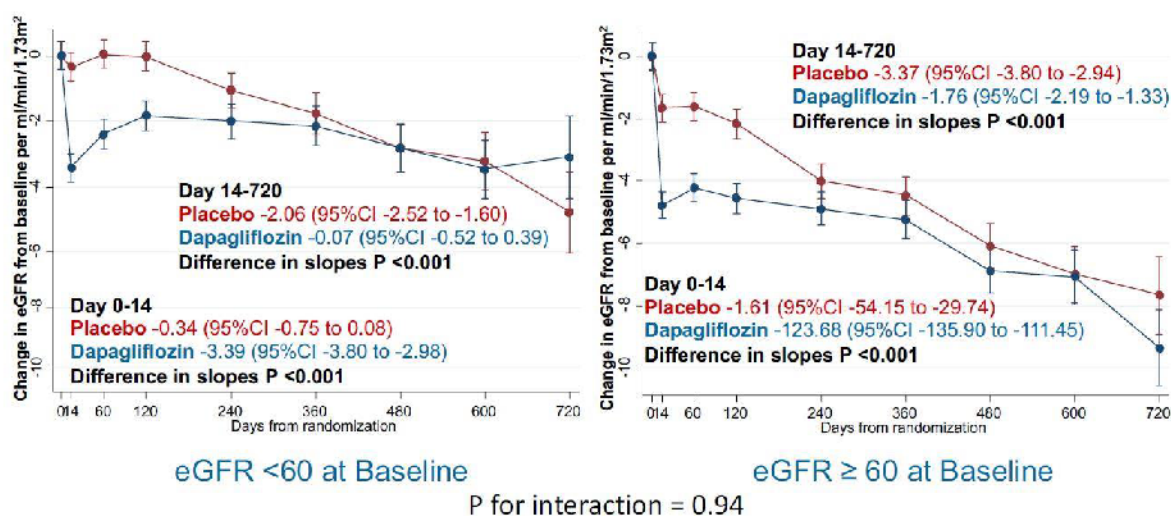
Rys. 110. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.³⁰



Nie obserwowano istotnych różnic w zakresie występowania złożonego nerkowego punktu końcowego zdefiniowanego jako co najmniej 50%, trwały spadek eGFR, schyłkowa niewydolność nerek (trwały eGFR <15 ml/min/1,73 m², przewlekłe leczenie dializami lub przeszczep nerki) lub zgon z powodu niewydolności nerek, w subpopulacjach chorych w zależności od wyjściowego eGFR (patrz poniższy wykres).

Rys. 111. Złożony nerkowy punkt końcowy w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.³⁰



Rys. 112. Zmiana eGFR w czasie w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.³⁰

Wyjściowa czynność nerek nie wpłynęła na korzyści wynikające ze stosowania dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, a stosowanie dapagliflozyny związane było ze spowolnieniem spadku eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo zarówno u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m², jak i wyjściowym eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

7.4 DELIGHT

Celem badania **DELIGHT**³¹ była ocena stosowania dapagliflozyny w monoterapii lub w skojarzeniu z saksagliptyną w porównaniu z placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 116 ośrodkach w 9 krajach.

Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 z HbA1c 7,0-11,0% (53-97 mmol/mol) i przewlekłą chorobą nerek zdefiniowaną jako ACR 30-3500 mg/g oraz eGFR 25-75 ml/min/1,73 m². Włączeni zostali chorzy, którzy stosowali stałe dawki leków obniżających stężenie glukozy i przeciwnadciśnieniowych, w tym inhibitorów ACE lub ARB, przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana ACR. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę HbA1c, zmianę masy ciała, zmianę SBP i stężenia glukozy na czczo (FPG), odsetek chorych osiągających redukcję >30% ACR, odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0% (53 mmol/mol), 24-h wydalanie glukozy i albumin z moczem, cholesterol LDL i HDL, kwas moczowy, hematokryt, odsetek pacjentów osiągających korzyść kliniczną, definiowaną jako redukcja HbA1c ≥0,3% (3,3 mmol/mol), redukcja masy ciała ≥3%, redukcja SBP ≥3 mm Hg w pozycji siedzącej oraz bezpieczeństwo.

W badaniu randomizowano łącznie 461 chorych, w tym 157 zostało włączonych do grupy dapagliflozyny w skojarzeniu z saksagliptyną, 151 - do grupy dapagliflozyny oraz 153 - do grupy placebo. 13 chorych (5 w grupie placebo, 6 w grupie dapagliflozyny i 2 w grupie dapagliflozyny i saksagliptyny) zostało wykluczonych z analizy z powodu problemów z integralnością danych w ośrodku.

Faza randomizowana badania trwała 24 tygodnie. Po niej następował 3-tygodniowy okres obserwacji.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DELIGHT przedstawiono w poniższych tabelach i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

Redukcja ACR była istotnie statystycznie większa w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (MD=-21,0% [95%CI: -34,1; -5,2], p=0,011).

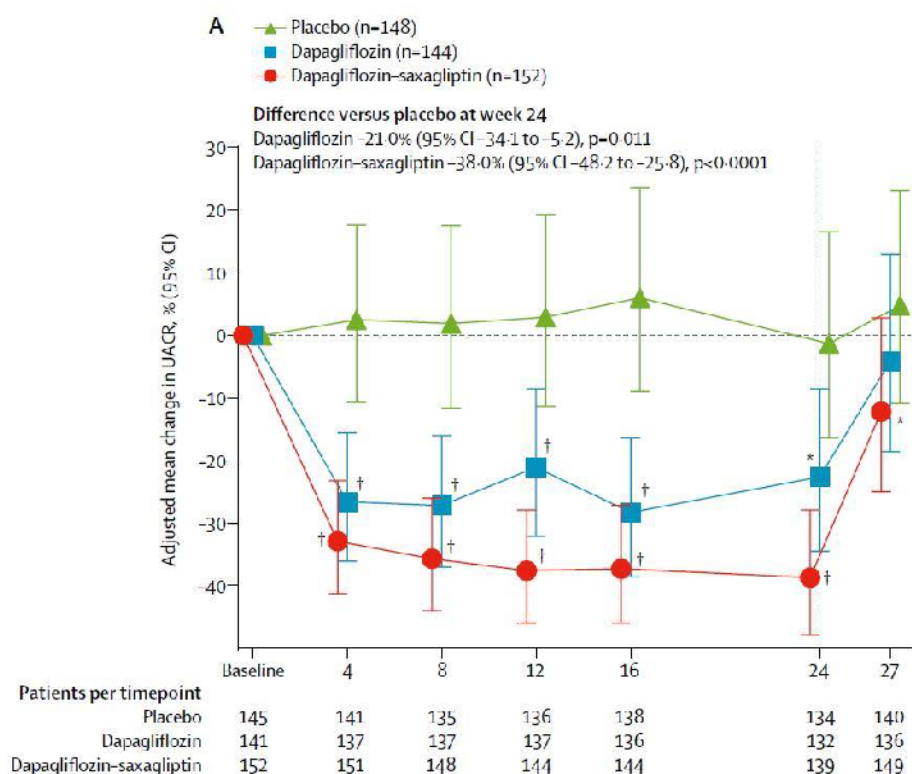
Stosowanie dapagliflozyny związane było z większą redukcją eGFR niż stosowanie placebo w ciągu 24-tygodniowej fazy randomizowanej badania (MD=-2,35 ml/min/1,73 m² [95%CI: -4,16; -0,53], p=0,011), jednak efekt wracał do wartości początkowej w czasie 3-tygodniowej obserwacji po zaprzestaniu leczenia.

Tab. 93. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.

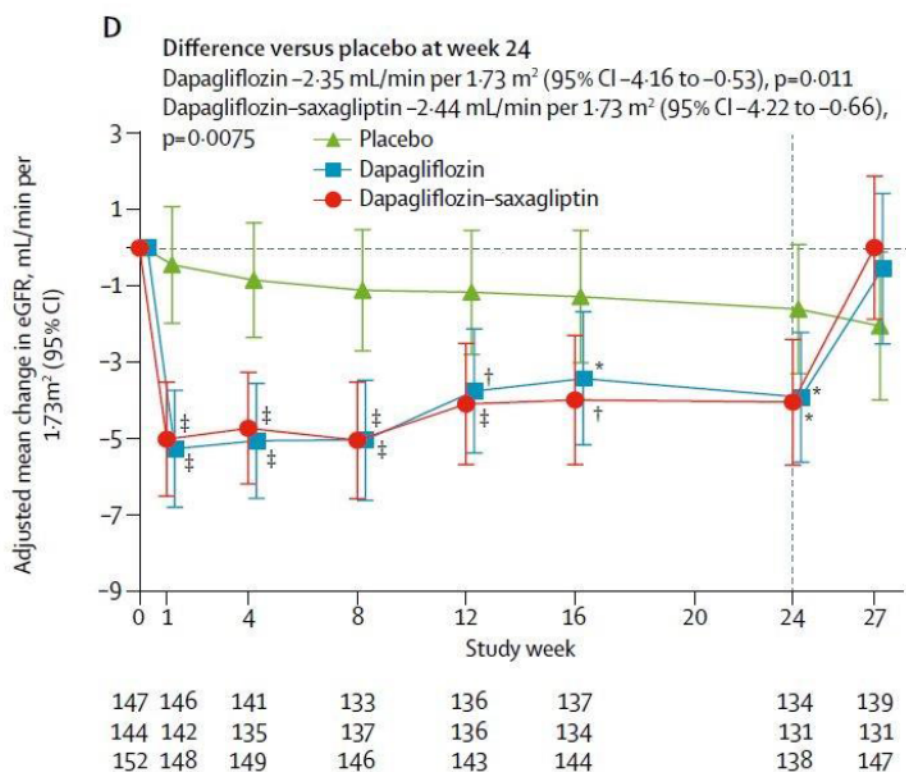
Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana ACR, %	-21,0 [-34,1; -5,2]	0,011
Zmiana HbA1c, %	-0,16 [-0,38; 0,05]	0,142
Zmiana masy ciała, %	-0,87 [-2,17; 0,44]	0,193
Zmiana FPG, mmol/l	-0,11 [-0,76; 0,54]	0,746
Zmiana SBP, mmHg	-2,8 [-6,4; 0,8]	0,122
Zmiana eGFR, ml/min/1,73 m ²	-2,35 [-4,16; -0,53]	0,011
Zmiana 24-h wydalania glukozy z moczem, g/24h	44,9 [37,5; 52,3]	<0,0001
Zmiana 24-h wydalania albuminy z moczem, %	-19,9 [-35,6; -0,3]	0,047
Zmiana cholesterolu LDL, %	5,1 [-3,4; 14,4]	0,243
Zmiana cholesterolu HDL, %	4,41 [0,5; 8,5]	0,029
Zmiana stężenia kwasu moczowego, μmol/l	-5,3 [-22,8; 12,2]	0,553
Zmiana hematokrytu, %	0,03 [0,02; 0,04]	<0,0001

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości; LDL - lipoproteina o niskiej gęstości; SBP - skurczowe ciśnienie krwi.

Rys. 113. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.



Rys. 114. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.



Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA, N= 145, n (%)	PLA, N= 148, n (%)
Zdarzenia niepożądane łącznie	79 (54)	81 (55)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	4 (3)	8 (5)
Poważne zdarzenia niepożądane	12 (8)	16 (11)
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1 (1)	6 (4)
Hipoglikemia		
Poważna hipoglikemia	0 (0)	1 (1)
Hipoglikemia powodująca przerwanie leczenia	0 (0)	1 (1)
Duży epizod hipoglikemii*	0 (0)	0 (0)
Mały epizod hipoglikemii**	35 (24)	29 (20)
Inny epizod hipoglikemii***	19 (13)	16 (11)
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania		
Nerkowe zdarzenia niepożądane	4 (3)	6 (4)
Trwały wzrost (>1,5 razy) kreatyniny w surowicy	0 (0)	1 (1)
Zakażenie dróg moczowych	5 (3)	4 (3)
Zakażenie narządów płciowych	4 (3)	0 (0)
Zmniejszenie objętości	4 (3)	4 (3)
Amputacje	1 (1)	0 (0)
Złamania	1 (1)	2 (1)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	1 (1)	0 (0)
Zgon	1 (1)	0 (0)

* objawowe epizody wymagające pomocy zewnętrznej z powodu poważnych zaburzeń świadomości lub zachowania (stężenie glukozy we włośniczkach lub osoczu <3 mmol/l [<54 mg/dl]) i szybkiego powrotu do zdrowia po podaniu glukozy lub glukagonu; ** objawowe epizody ze stężeniem glukozy we włośniczkach lub w osoczu <3,5 mmol/l (63 mg/dl), niezależnie od potrzeby pomocy z zewnątrz; lub bezobjawowy poziom glukozy we włośniczkach lub w osoczu poniżej 3,5 mmol/l nie kwalifikujący się jako poważny epizod; *** epizody zgłoszone przez badacza, ale niespełniające kryteriów dużej lub małej hipoglikemii.

Zgodnie z wnioskami autorów badania dapagliflozyna stosowana w skojarzeniu z inhibitorem konwertazy angiotensyny lub blokerem receptora angiotensyny II stanowi potencjalnie atrakcyjną opcję terapeutyczną powodującą spowolnienie postępu choroby nerek u chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną do ciężkiej przewlekłą chorobą nerek.

7.5 DERIVE

Celem badania DERIVE³² była ocena stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowaną niewydolnością nerek (przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A). Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 88 ośrodkach w 7 krajach, w tym w Polsce.

Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 z HbA1c 7,0-11,0% i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m², którzy stosowali stabilne leczenie zmniejszające stężenie glukozy (stabilna dieta i ćwiczenia fizyczne same lub w połączeniu z jakimkolwiek zatwierdzonym doustnym lekiem zmniejszającym stężenie glukozy, z wyjątkiem inhibitorów SGLT2 i/lub insuliny długo/pośrednio działającej lub mieszanek insulinowych).

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana HbA1c. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę masy ciała, FPG i SBP spoczynkowego, odsetek chorych osiągających HbA1c <7,0%, zmianę stężenia albumin w moczu, ACR i stężenia kwasu moczowego na czczo, odsetek chorych otrzymujących terapie ratunkowe po niepowodzeniu utrzymania odpowiedniej kontroli glikemii oraz bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, w tym hipoglikemia).

W badaniu randomizowano łącznie 321 chorych, w tym 160 zostało włączonych do grupy dapagliflozyny oraz 160 - do grupy placebo.

Faza randomizowana badania trwała 24 tygodnie. Po niej następował 3-tygodniowy follow-up.

Wyniki skuteczności dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DERIVE przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

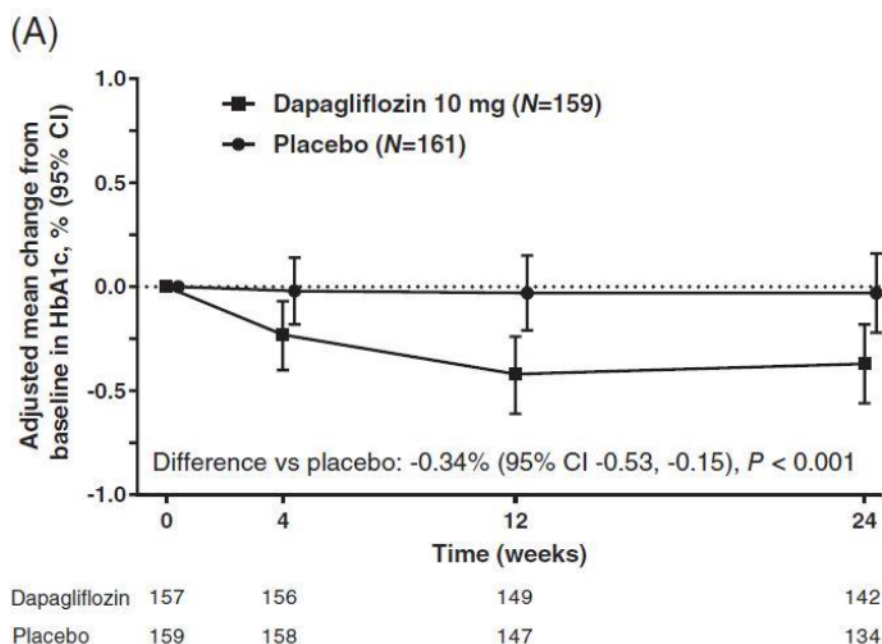
Tab. 95. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana HbA1c, %	-0,34 [-0,53; -0,15]	<0,001
Zmiana masy ciała, kg	-1,25 [-1,90; -0,59]	<0,001
Zmiana FPG, mmol/l	-0,9 [-1,5; -0,4]	0,001
Zmiana SBP, mmHg	-3,1 [-6,3; 0,0]	<0,05
Zmiana ACR, %	8,0 [-14,4; 36,3]	0,513
Zmiana stężenia kwasu moczowego w surowicy na czczo, μmol/l	-24,9 [-40,7; -9,0]	0,002
Zmiana eGFR, ml/min/1,73 m ²	-2,49 [-4,96; -0,02]	<0,05

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana; SBP - skurczowe ciśnienie krwi.

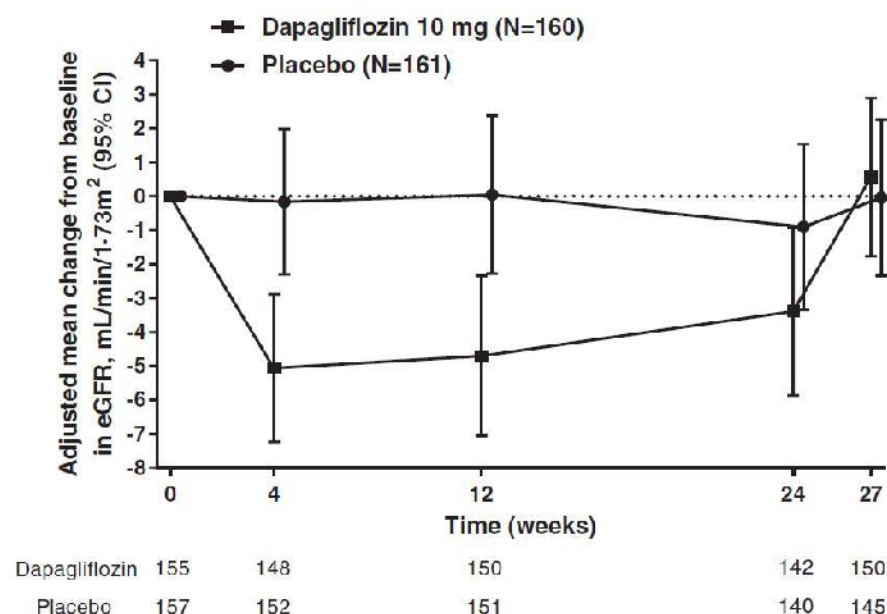
W grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję HbA1c niż w grupie placebo (MD=-0,34% [95%CI: -0,53; -0,15], p<0,001). Odsetki chorych osiągających HbA1c<7% były zbliżone w grupach dapagliflozyny i placebo (12,1% vs 8,3%, p=0,209).

Rys. 115. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana HbA1c.



Stosowanie dapagliflozyny związane było z istotnie statystycznie większą redukcją eGFR niż stosowanie placebo (MD=-2,49 ml/min/1,73 m² [95%CI: -4,96; -0,02], $p < 0,05$), jednak po 3-tygodniowej obserwacji po zakończeniu fazy randomizowanej badania eGFR w grupie dapagliflozyny wracało do wartości początkowej (różnica vs placebo: MD=0,61 ml/min/1,73 m² [95%CI: -1,59; 2,81], $p = ns$).

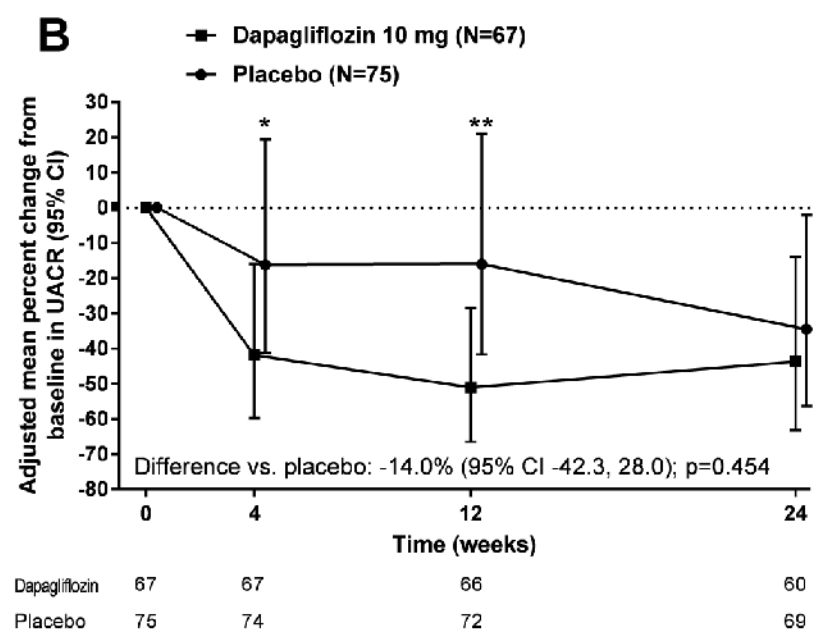
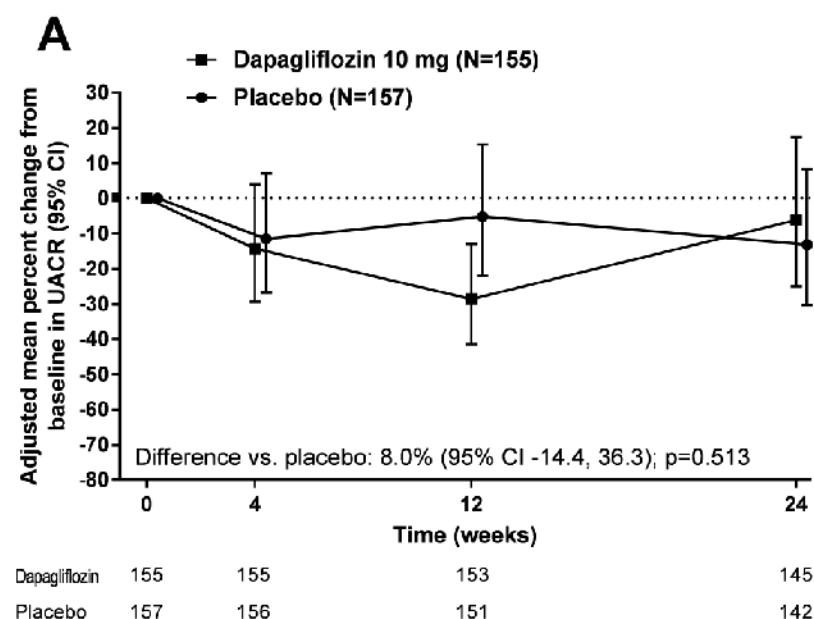
Rys. 116. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.



Stosowanie dapagliflozyny w badaniu nie było związane z redukcją ACR w porównaniu do stosowania placebo w populacji całkowitej (MD=8,0% [95%CI: -14,4; 36,3], $p = 0,513$), jednak

w subpopulacji chorych z wyjściowym ACR ≥ 30 mg/g obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję względem placebo po 4 i 12 tygodniach (odpowiednio: MD=-30,7% [95%CI: -47,3; -8,9], $p=0,0009$ oraz MD=-41,7% [95%CI: -57,1; -21,0], $p<0,001$).

Rys. 117. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.



A - populacja wszystkich chorych randomizowanych, B - subpopulacja chorych z wyjściowym ACR ≥ 30 mg/g.

Dapagliflozyna była dobrze tolerowana w badaniu. Zdarzenia niepożądane i poważne zdarzenia niepożądane występowały z numerycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio: 41,9% vs 47,8% oraz 5,6% vs 8,7%). Obserwowano zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia (1,9% vs 1,9%). Wyniki bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DERIVE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA, N= 160, n (%)	PLA, N=161, n (%)
Zdarzenia niepożądane		
Zdarzenia niepożądane łącznie	67 (41,9)	77 (47,8)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	17 (10,6)	10 (6,2)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	3 (1,9)	3 (1,9)
Zgon	0 (0)	0 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane		
Poważne zdarzenia niepożądane łącznie	9 (5,6)	14 (8,7)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	1 (0,6)	0 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	2 (1,3)	2 (1,2)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Zakażenie narządów płciowych	3 (1,9)	2 (1,2)
Zakażenie dróg moczowych	4 (2,5)	6 (3,7)
Niedociśnienie/odwodnienie/hipowolemia	3 (1,9)	0 (0)
Zaburzenia czynności nerek/niewydolność nerek	1 (0,6)	2 (1,2)
Złamania kości	0 (0)	0 (0)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0)	0 (0)

Hipoglikemię obserwowano u porównywalnych odsetków chorych w grupach dapagliflozyny i placebo (10,6% vs 11,2%). Wyniki badania w zakresie hipoglikemii przedstawiono szczegółowo w publikacji i erracie do publikacji.

U 1 chorego w grupie dapagliflozyny obserwowano predefiniowany punkt końcowy dotyczący bezpieczeństwa w postaci pogorszenia niewydolności nerek, zdefiniowany jako poziom eGFR <30 ml/min/1,73 m², ale poziom eGFR powrócił do wartości wyjściowej po przerwaniu leczenia.

Zgodnie z wnioskami autorów badania wykazano znaczną poprawę w zakresie zmiany HbA_{1c}, masy ciała i SBP w ciągu 24 tygodni u pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A po zastosowaniu dapagliflozyny, bez zwiększonej częstości wystąpienia zdarzeń niepożądanych lub poważnych zdarzeń niepożądanych. Wyniki badania potwierdzają korzystny profil skuteczności do ryzyka dapagliflozyny w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek w stadium 3A.

7.6 Kohan 2014

Celem badania **Kohan 2014**³³ była długoterminowa ocena stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Badanie przeprowadzono w 111 ośrodkach w 13 krajach.

Do badania włączono chorych w wieku ≥ 18 lat z cukrzycą typu 2 i niewystarczającą kontrolą glikemii zdefiniowaną jako HbA1c $\geq 7,0$ i $\leq 11,0\%$ z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek z eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m² oraz z BMI $\leq 45,0$ kg/m².

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana HbA1c po 24 tygodniach. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę FPG, masy ciała, HbA1c w innych okresach obserwacji, eGFR, ciśnienia krwi, klirensu kreatyniny, ACR i wskaźnika białko/kreatynina oraz zdarzenia niepożądane.

W badaniu randomizowano łącznie 252 chorych, w tym 85 zostało włączonych do grupy dapagliflozyny 10 mg, 83 - do grupy dapagliflozyny 5 mg oraz 84 - do grupy placebo.

Całkowity okres obserwacji chorych w badaniu wynosił 104 tygodnie. W ciągu pierwszych 24 tygodni (faza krótkoterminowa) pacjenci otrzymywali lek doraźny (dowolny zatwierdzony lek przeciwcukrzycowy z wyjątkiem metforminy), jeśli FPG >270 mg/dl (tygodnie 4-6), >240 mg/dl (tygodnie 6-12) lub >200 mg/dl (tygodnie 12-24). Pacjenci, którzy ukończyli pierwsze 24 tygodnie, zostali kwalifikowani do kontynuacji badania przez dodatkowy 28-tygodniowy (faza długoterminowa) okres i byli uprawnieni do otrzymywania leków doraźnych, jeśli HbA1c $>8,0\%$. Pacjenci, którzy ukończyli pierwsze 52 tygodnie (faza krótkoterminowa i długoterminowa), zostali kwalifikowani do kontynuacji fazy przedłużonej (dodatkowe 52 tygodnie) i otrzymywali leki doraźne, jeśli HbA1c $>7,5\%$ (tygodnie 52-76) i $>7,0\%$ (tygodnie 76-104).

Wyniki skuteczności dla porównania dapagliflozyny 10 mg z placebo w badaniu Kohan 2014 przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

Tab. 97. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA 10 mg, N=85		PLA, N=84	
	n	wartość	n	wartość
HbA1c, * %				
Wartość początkowa, średnia (SD)	83	8,23 (0,98)	84	8,53 (1,28)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	65	-0,41 (0,13)	50	-0,28 (0,13)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	35	-0,34 (0,16)	13	-0,06 (0,18)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	10	-0,75 (0,22)	4	-0,67 (-0,41)
FPG, * mg/dl				
Wartość początkowa, średnia (SD)	84	165 (67)	84	150 (48)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	65	-9,29 (6,24)	50	2,53 (6,86)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	33	-16,49 (6,54)	13	-8,58 (9,00)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	10	-22,10 (8,22)	4	-18,25 (36,62)
24-h wskaźnik glukoza/kreatynina w moczu, ** g/g				
Wartość początkowa, średnia (SD)	68	5,43 (12,75)	65	7,19 (23,15)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	63	24,78 (16,46)	63	-2,20 (23,40)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	38	21,74 (17,47)	34	-5,01 (25,07)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	38	21,97 (20,08)	36	-4,81 (30,03)
Masa ciała, *** kg				
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	93,3 (17,3)	84	89,6 (20,1)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	69	-1,72 (0,44)	63	0,68 (0,45)

Punkt końcowy	DAPA 10 mg, N=85		PLA, N=84	
	n	wartość	n	wartość
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	64	-1,75 (0,56)	51	1,10 (0,60)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	51	-1,10 (0,74)	42	2,63 (0,79)
eGFR, ml/min/1,73 m ²				
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	43,9 (10,6)	84	45,6 (10,0)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	69	-4,80 (0,82)	62	-0,25 (0,92)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	63	-4,46 (0,97)	49	-2,58 (1,16)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	50	-3,50 (1,02)	42	-2,38 (1,01)
Klirens kreatyniny, ml/min				
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	59,9 (17,8)	84	60,4 (17,3)
Zmiana po 24 tyg., średnia (SE)	69	-7,38 (0,97)	62	0,03 (1,11)
Zmiana po 52 tyg., średnia (SE)	63	-7,27 (1,23)	49	-2,56 (1,31)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	50	-6,32 (1,22)	42	-2,35 (1,27)
ACR, mg/g				
Wartość początkowa, średnia (SD)	85	401 (785)	84	478 (1193)
Zmiana po 104 tyg., średnia (SE)	85	-11,69 (148,6)	84	69,7 (80,1)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; eGFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana.

* analiza powtarzanych pomiarów z wykluczeniem danych po zastosowaniu leczenia ratunkowego;

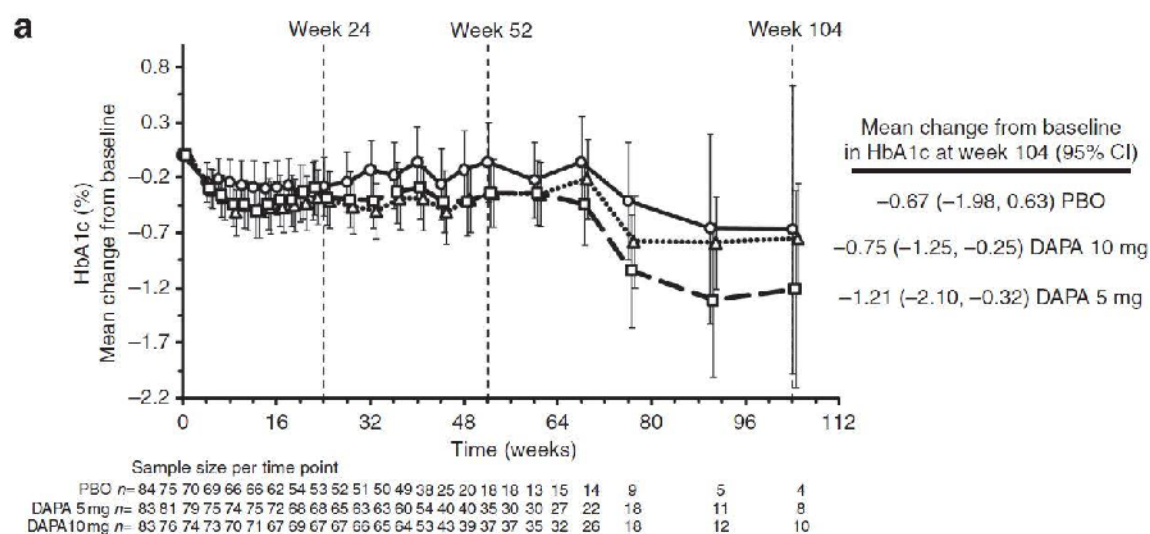
** statystyka opisowa z uwzględnieniem danych po zastosowaniu leczenia ratunkowego;

*** analiza powtarzanych pomiarów z uwzględnieniem danych po zastosowaniu leczenia ratunkowego.

W populacji chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek pierwszorzędowy punkt końcowy, średnia zmiana HbA1c, nie różniła się w sposób istotny statystycznie w grupach dapagliflozyny 10 mg i placebo, zarówno po 24 tygodniach (DAPA 10 mg: -0,44 [SE: 0,17] vs PLA: -0,32 [SE: 0,17], $p=0,435$), jak i po 104 tygodniach obserwacji (DAPA 10 mg: -0,75 [95%CI: -1,25; -0,25] vs PLA: -0,67 [95%CI: -1,98; 0,63]).

Analiza *post-hoc* według wyjściowego stadium przewlekłej choroby nerek wykazała większą redukcję HbA1c i FPG od wizyty początkowej do 24 tygodnia dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo w stadium 3A ($eGFR \geq 45$ i < 60 ml/min/1,73m²) niż dla stopnia 3B ($eGFR \geq 30$ i < 45 ml/min/1,73m²).

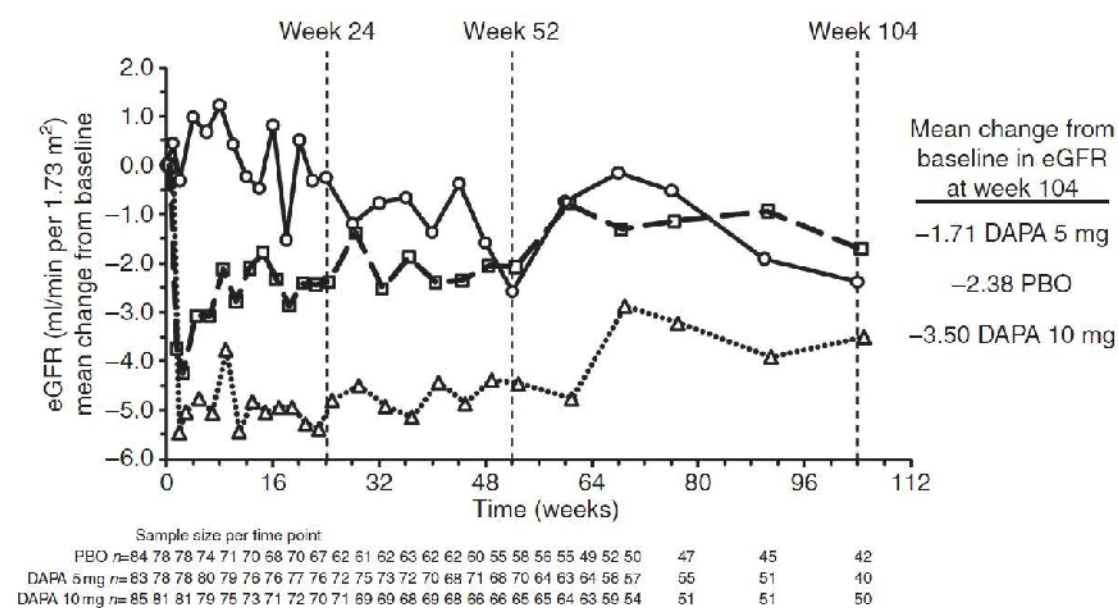
Rys. 118. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana HbA1c.



PLA - kółko, linia ciągła; DAPA 5 mg - kwadrat, linia przerywana; DAPA 10 mg - trójkąt, linia kropkowana.

W badaniu wykazano, że redukcja eGFR była większa w grupie dapagliflozyny 10 mg niż w grupie placebo w początkowej fazie badania i osiągała zbliżone wartości po 104 tygodniach (-3,50 ml/min/1,73m² vs -2,38 ml/min/1,73m²).

Rys. 119. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana eGFR.



PLA - kółko, linia ciągła; DAPA 5 mg - kwadrat, linia przerywana; DAPA 10 mg - trójkąt, linia kropkowana.

Odsetki pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane były zbliżone w grupach dapagliflozyny i placebo. U większego odsetka pacjentów w grupie placebo niż w grupie dapagliflozyny wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. W ciągu 104 tygodni leczenia zgłoszono dziesięć zgonów: 5 w grupie placebo (1 - urazowe uszkodzenie mózgu, 2 - ostry zawał mięśnia sercowego, 1 - ostra niewydolność serca, zawał

mięśnia sercowego i niewydolność nerek, oraz 1 - ogólne pogorszenie stanu zdrowia fizycznego), 2 w grupie dapagliflozyny 5 mg (oba z zawałem mięśnia sercowego i zatrzymaniem krążenia) i 3 w grupie dapagliflozyny 10 mg (po 1 - zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca i posocznica). Odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie 104-tygodniowego okresu leczenia był podobny w grupach dapagliflozyny i placebo. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny 10 mg z placebo w badaniu Kohan 2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA 10 mg, N=85, n (%)	PLA, N=84, n (%)
Zdarzenia niepożądane	77 (90,6)	77 (91,7)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	41 (48,2)	39 (46,4)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	11 (12,9)	22 (26,2)
Poważne zdarzenia niepożądane	26 (30,6)	26 (31,0)
Zgon	3 (3,5)	5 (6,0)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Podejrzenie infekcji dróg moczowych	12 (14,1)	12 (14,3)
Podejrzenie infekcji narządów płciowych	7 (8,2)	3 (3,6)
Zaburzenia lub niewydolność nerek łącznie	8 (9,4)	6 (7,1)
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	5 (5,9)	3 (3,6)
Zaburzenia czynności nerek	2 (2,4)	0 (0)
Przewlekła niewydolność nerek	1 (1,2)	1 (1,2)
Niewydolność nerek	0 (0)	1 (1,2)
Ostra niewydolność nerek	0 (0)	1 (1,2)
Niedociśnienie/odwodnienie/hipowolemia	11 (12,9)	5 (6,0)
Złamania	8 (9,4)	0 (0)
Nadciśnienie	5 (5,9)	6 (7,1)
Nagła potrzeba oddawania moczu	2 (2,4)	0 (0)
Hiperkaliemia	8 (9,4)	13 (15,5)
Hipoglikemia	33 (38,8)	43 (51,2)
Duży epizod hipoglikemii	2 (2,4)	4 (4,8)

Zgodnie z wnioskami autorów badania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stosowanie dapagliflozyny nie było związane z poprawą kontroli glikemii, ale powodowało zmniejszenie masy ciała i ciśnienia krwi.

7.7 DIAMOND

Celem badania **DIAMOND**³⁴ była ocena stosowania dapagliflozyny w porównaniu z placebo w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. Badanie to było randomizowanym badaniem klinicznym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupami naprzemiennymi (*crossover*). Badanie przeprowadzono w 6 ośrodkach w Kanadzie, Malesji i Holandii.

Do badania włączono dorosłych pacjentów w wieku 18-75 lat z przewlekłą chorobą nerek, z 24-godzinny wydalaniem białka w moczu większym niż 500 mg i mniejszym lub równym 3500 mg oraz eGFR wynoszącym co najmniej 25 ml/min/1,73 m². Chorzy stosowali stałe dawki inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny przez co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją. Wykluczono chorych z cukrzycą typu 1 i 2.

Pierwszorzędownym punktem końcowym ocenianym w badaniu była zmiana 24-h proteinurii. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę GFR, masy ciała, SBP i DBP, zmianę biomarkerów neurohormonalnych, 24-h albuminurii, wskaźnika proteina/kreatynina, ACR, FPG, HbA1c oraz zmianę stężenia hemoglobiny, hematokrytu, stężenia potasu, wapnia, fosforanów, białka oraz cholesterolu LDL i HDL, a także zdarzenia niepożądane.

W badaniu randomizowano łącznie 53 chorych, w tym 27 zostało włączonych do grupy przyjmujących najpierw dapagliflozynę, a następnie placebo, oraz 26 - do grupy przyjmujących najpierw placebo, a następnie dapagliflozynę. 1 pacjent przerwał badanie podczas pierwszego okresu leczenia dapagliflozyną i nie rozpoczął okresu leczenia placebo, a więc nie został uwzględniony w ocenie dla grupy placebo.

Chorzy przyjmowali leczenie (dapagliflozynę lub placebo) przez 6 tygodni, po czym następował 6-tygodniowy okres wymywania i zmiana leczenia na kolejne (placebo lub dapagliflozynę).

Wyniki skuteczności dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DIAMOND przedstawiono w poniższej tabeli i na wykresach. Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych punktów końcowych zostały opisane w publikacji z badania.

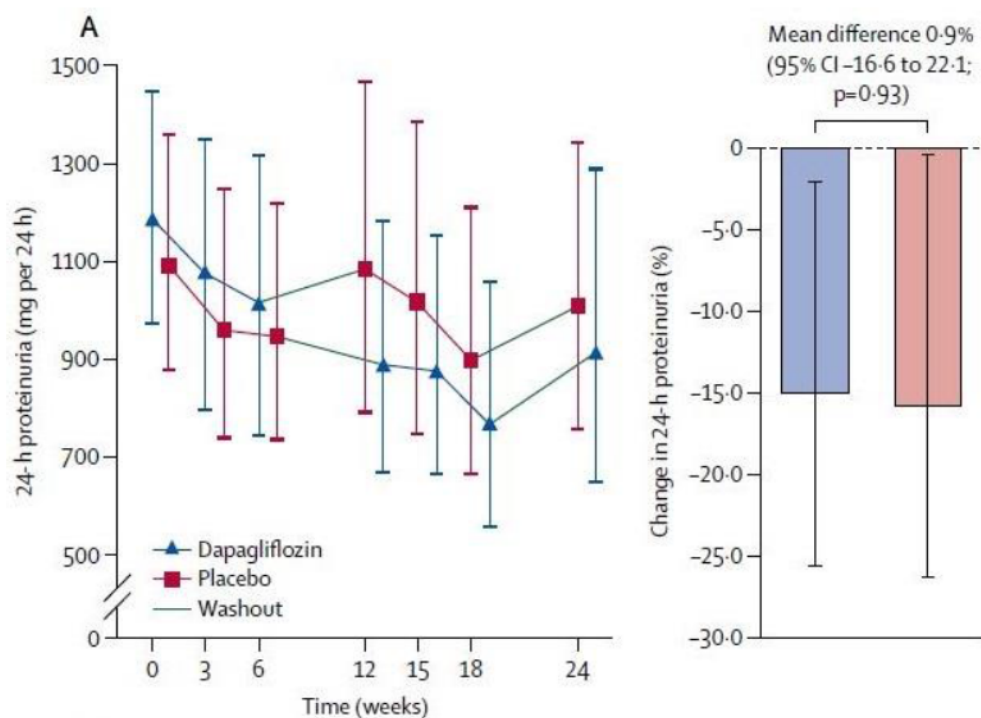
Tab. 99. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana 24-h proteinurii, mg/24h, %	0,9 [-16,6; 22,1]	0,93
Zmiana 24-h albuminurii, mg/24h, %	-11,8 [-30,4; 12,0]	0,30
Zmiana wskaźnika proteina/kreatynina, mg/mmol, %	-6,1 [-21,7; 12,5]	0,49
Zmiana ACR, mg/mmol, %	-17,0 [-33,2; 3,4]	0,095
Zmiana GFR, ml/min/1,73 m ²	-6,6 [-9,0; -4,2]	<0,0001
Zmiana SBP, mmHg	-3,6 [-7,6; 0,4]	0,078
Zmiana masy ciała, kg	-1,5 [-3,0; -0,03]	0,046
Zmiana HbA1c, %	0,02 [-0,08; 0,12]	0,71

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; FPG - stężenie glukozy na czczo; HbA1c - hemoglobina glikowana; SBP - skurczowe ciśnienie krwi.

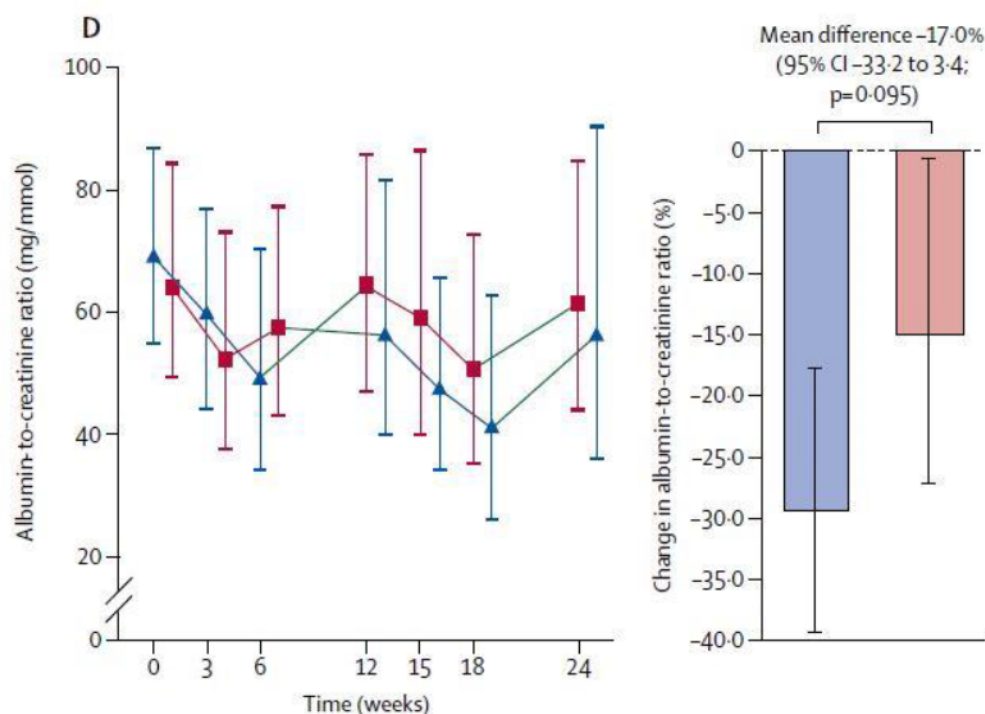
Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy w procentowej zmianie proteinurii pomiędzy dapagliflozyną i placebo (MD=0,9% [95%CI: -16,6; 22,1], p=0,93).

Rys. 120. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana proteinurii.



Różnica w średniej procentowej zmianie ACR między leczeniem dapagliflozyną a placebo wynosiła -17,0% [95%CI: -33,2; 3,4], $p=0,095$.

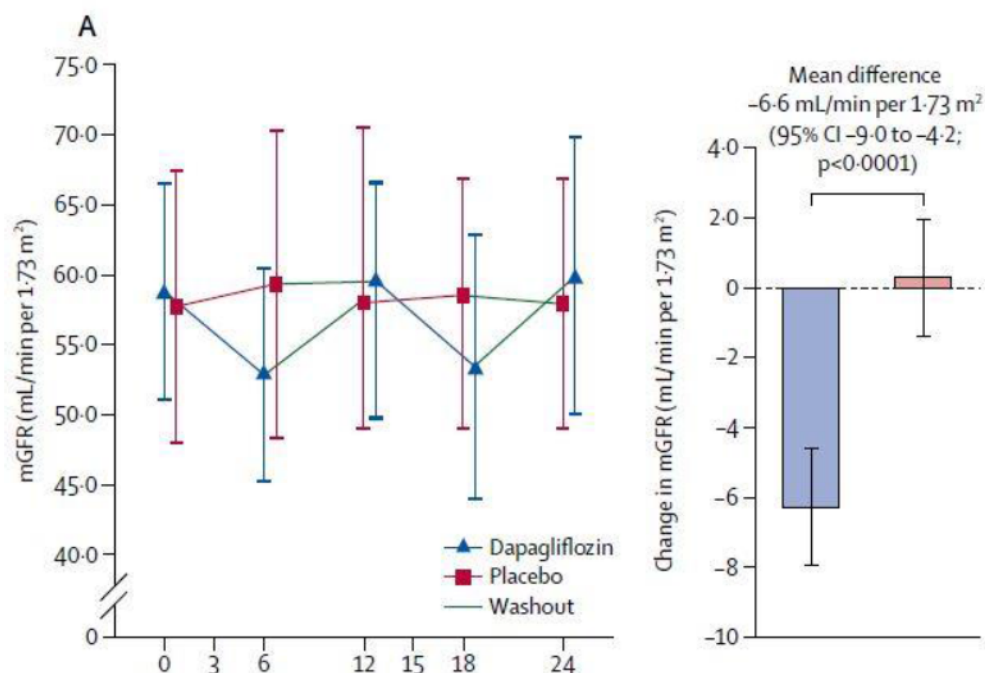
Rys. 121. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.



Średni GFR wynosił 58,0 ml/min/1,73 m² (SD 23,6) na początku leczenia placebo i 59,3 ml/min/1,73 m² (23,8) na początku leczenia dapagliflozyną. GFR wzrósł podczas leczenia placebo o 0,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: -1,4; 2,0] i spadł o 6,3 ml/min/1,73 m² [95%CI: 4,6; 8,0] podczas leczenia dapagliflozyną. Po 6 tygodniach różnica w średniej zmianie GFR

w stosunku do wartości wyjściowej dla dapagliflozyny w porównaniu z placebo wynosiła $-6,6$ ml/min/1,73 m² [95%CI: $-9,0$; $-4,2$], $p < 0,0001$. Zmniejszenie GFR po zastosowaniu dapagliflozyny było całkowicie odwracalne w ciągu 6 tygodni po przerwaniu leczenia, przy czym wartości GFR w okresie stosowania dapagliflozyny nie wykazywały istotnej statystycznie różnicy w porównaniu z placebo lub odpowiadającymi im wartościami wyjściowymi.

Rys. 122. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana GFR.



Ogólnie dapagliflozyna była dobrze tolerowana przez pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. 30 pacjentów miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych. 17 (32%) spośród 53 uczestników miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych podczas leczenia dapagliflozyną, natomiast 13 (25%) spośród 52 miało jedno lub więcej zdarzeń niepożądanych podczas leczenia placebo. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania występowały z niewielką częstością - dwa z nich wystąpiły podczas leczenia placebo i cztery podczas leczenia dapagliflozyną. Podczas badania u żadnego z uczestników badania nie raportowano hipoglikemii. U jednego uczestnika wystąpiło zdarzenie niepożądane związane z nerkami (ostre uszkodzenie nerek) podczas stosowania dapagliflozyny. Podczas leczenia dapagliflozyną u jednego pacjenta wystąpiły zakażenia dróg moczowych i narządów płciowych. Raportowano dwa poważne zdarzenia niepożądane, z których jedno (zapalenie tkanki łącznej) wystąpiło podczas leczenia placebo, a drugie (rak okrężnicy) podczas leczenia dapagliflozyną. Wyniki bezpieczeństwa dla porównania dapagliflozyny z placebo w badaniu DIAMOND przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.

Punkt końcowy	DAPA, N=53, n (%)	PLA, N=52,* n (%)
Zdarzenia niepożądane	17 (32)	13 (25)
Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	1 (2)	0 (0)
Poważne zdarzenia niepożądane	1 (2)	1 (2)

Punkt końcowy	DAPA, N=53, n (%)	PLA, N=52,* n (%)
Poważne zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia	0 (0)	1 (2)
Zgon	0 (0)	0 (0)
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania		
Nerkowe zdarzenia niepożądane	1 (2)	0 (0)
Zakażenie dróg moczowych	1 (2)	0 (0)
Zakażenie narządów płciowych	1 (2)	0 (0)
Niedociśnienie	0 (0)	1 (2)
Zawroty głowy	0 (0)	1 (2)
Amputacje	0 (0)	0 (0)
Złamania	1 (2)	0 (0)
Cukrzycowa kwasica ketonowa	0 (0)	0 (0)
Hipoglikemia	0 (0)	0 (0)

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

Zgodnie z wnioskami autorów badania 6-tygodniowe leczenie dapagliflozyną nie wpłynęło na proteinurię u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy, ale wywołało ostry i odwracalny spadek GFR i zmniejszenie masy ciała. Trwają długoterminowe badania kliniczne mające na celu ustalenie, czy inhibitory SGLT2 mogą bezpiecznie zmniejszyć częstość występowania poważnych objawów klinicznych dotyczących nerek u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z cukrzycą i bez cukrzycy.

8 Analiza efektywności praktycznej

W celu odnalezienia badań dotyczących efektywności praktycznej dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek przeszukiwano bazy PubMed (MEDLINE), EMBASE i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 3 listopada 2021 r.

Zidentyfikowano 20 publikacji, które oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia. Diagram wg QUOROM²⁰/PRISMA²¹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono w rozdz. 4.2.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.5.

Nie odnaleziono badań efektywności praktycznej spełniających predefiniowane kryteria włączenia. W wyniku wyszukiwania dodatkowych dowodów naukowych nie zidentyfikowano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniających stosowanie dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (bez względu na choroby współistniejące czy wcześniej stosowane terapie).

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

We wniosku złożonym 11 lipca 2013 r. do FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) ocenę bezpieczeństwa dapagliflozyny przeprowadzono na podstawie odpowiednio 19 i 21 badań klinicznych, w których okres obserwacji obejmował 30 miesięcy.³⁵

W procesie oceny przez FDA nowych dowodów naukowych wykluczono możliwość wpływu terapii dapagliflozyną na zwiększenie ryzyka występowania raka piersi. W analizie wykazano również, że stosowanie dapagliflozyny nie zwiększa ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych ze stosowaniem dapagliflozyny w trakcie badań klinicznych obejmowało występowanie zakażeń grzybiczych układu płciowego oraz działania niepożądane związane ze zmniejszeniem wolemii, w tym niewydolności nerek. W populacji badanej, powyższe zdarzenia najczęściej nie były istotne klinicznie, a odpowiednim postępowaniem zmniejszającym ich częstość jest zamieszczenie stosownych informacji na ulotce dla chorego i monitorowanie.

Uznano za mało prawdopodobny wpływ dapagliflozyny na częstość występowania raka pęcherza moczowego, jednocześnie zalecając dalsze monitorowanie nowych przypadków w badaniach IV fazy w celu wykluczenia związku pomiędzy stosowaniem dapagliflozyny a częstością występowania raka pęcherza moczowego. Analiza wyników rutynowego monitorowania aktywności enzymów wątrobowych oraz analiza przyczyn w przypadkach znacznego uszkodzenia wątroby i zaburzeń czynności wątroby potwierdziła, że dapagliflozyna nie ma działania hepatotoksycznego (potencjalnie poważny przypadek polekowego uszkodzenia wątroby ostatecznie uznano za autoimmunologiczne zapalenie wątroby).

Wyniki przeprowadzonych analiz potwierdziły profil bezpieczeństwa leku, ale zgodnie z polityką FDA określoną dla badań postmarketingowych i klinicznych (FDCA505(o)3) zalecono monitorowanie długofalowego profilu bezpieczeństwa (zakończenie badań jest planowane na 2024 rok), w tym przeprowadzenie następujących badań IV fazy:

- badanie oceniające ryzyko promocji ortotopowych guzów pęcherza moczowego w modelu zwierzęcym (badanie na gryzoniach);
- ocena i analiza spontanicznie zgłaszanych (zagranicznych i krajowych) ciężkich zdarzeń wątrobowych i zdarzeń dotyczących kobiet w ciąży; program zwiększonego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii powinien trwać 5 lat;
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne oceniające ryzyko występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events* - MACE) podczas stosowania dapagliflozyny u chorych z cukrzycą typu drugiego - badanie DECLARE;
- długofalowa obserwacja chorych po zakończeniu fazy właściwej badania DECLARE w celu oceny ryzyka zachorowania na raka pęcherza moczowego związanego ze stosowaniem dapagliflozyny.³⁵

W raporcie Komitetu ds. Produktów Leczniczych (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) Europejskiej Agencji ds. Leków podano najczęściej obserwowane działania niepożądane dapagliflozyny, tj. infekcje narządów płciowych, zawroty głowy, wysypka, ból pleców, dyzuria i wielomocz. Ponadto, u chorych z cukrzycą typu 2 obserwowano zwiększoną częstość występowania hipoglikemii przy jednoczesnym stosowaniu dapagliflozyny i pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny, a u chorych z cukrzycą typu 1 - zwiększoną częstość cukrzycowej kwasicy ketonowej. Komitet ds. Produktów Leczniczych EMA zarekomendował prowadzenie dalszych badań adresujących powyższe zależności, ale jednocześnie uznał, że **korzyści związane ze stosowaniem dapagliflozyny przewyższają ryzyko i 12 listopada 2012 roku dopuścił dapagliflozynę do obrotu na terenie Unii Europejskiej.**³⁶ Zgodnie z komunikatem z dnia 29 października 2021 roku opublikowanym na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), **od dnia 25.10.2021 r. produkt Forxiga (dapagliflozyna) 5 mg nie jest już zarejestrowany do stosowania w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i nie należy go już podawać w tej populacji chorych.** Wynika to z decyzji firmy AstraZeneca na skutek zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.³⁷

W kolejnych rozdziałach przedstawiono aktualne informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne. Informacji dotyczących bezpieczeństwa dapagliflozyny skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne poszukiwano na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency, EMA*), Agencji Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration, FDA*) oraz *WHO Uppsala Monitoring Centre* – dostęp 09.11.2021 r.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek - dostęp: 09.11.2021 r. Odnaleziono jedynie komunikat dotyczący usunięcia wskazania w leczeniu cukrzycy typu 1 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg z powodu zwiększonej częstości występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.³⁷

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Odnaleziono jedynie komunikat dotyczący usunięcia wskazania w leczeniu cukrzycy typu 1 dla dapagliflozyny w dawce 5 mg z powodu zwiększonej częstości występowania

cukrzycowej kwasicy ketonowej i konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka dla pracowników ochrony zdrowia i dla pacjentów.³⁸

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę - dostęp: 09.11.2021 r.

Tab. 101. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodów medycznych	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	85	19	104
Zaburzenia serca	368	151	519
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	55	8	63
Zaburzenia ucha i błędnika	36	15	51
Zaburzenia endokrynologiczne	25	13	38
Zaburzenia oka	101	71	172
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	989	296	1285
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	980	410	1390
Zaburzenia wątroby	131	28	159
Zaburzenia układu immunologicznego	63	30	93
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2165	404	2569
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	480	323	803
Nieprawidłowe wyniki badań	1153	432	1585
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2961	377	3338
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	312	134	446
Choroby nowotworowe	200	85	285
Zaburzenia układu nerwowego	797	260	1057
Ciąża, połóg i okres okotoporodowy	0	0	0
Problemy związane z produktem	7	28	35
Zaburzenia psychiczne	181	95	276
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1224	191	1415
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	539	125	664
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	248	79	327
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	564	146	710
Sytuacje społeczne	10	12	22
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	105	43	148
Zaburzenia naczyniowe	287	103	390
Łącznie	14 066	3 878	17944

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 09.11.2021 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Nie analizowano doniesień sprzed ostatniej daty aktualizacji charakterystyki na stronie FDA, tj. 22.01.2019 r., w której w ostrzeżeniach wymieniano następujące zdarzenia niepożądane:

- nadciśnienie,
- kwasica ketonowa,
- ostre uszkodzenie nerek i upośledzenie czynności nerek,
- urosepsa i odmiedniczkowe zapalenie nerek,
- hipoglikemia,
- gangrena Fournier'a,
- zakażenia grzybicze narządów płciowych,
- zwiększony poziom LDL-C,
- rak pęcherza moczowego,
- makronaczyniowe zdarzenia.

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę odnalezione w bazie *VigiAccess*[™] (WHO-UMC) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp: 09.11.2021 r.

Tab. 102. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	104
Zaburzenia serca	519
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	59
Zaburzenia ucha i błędnika	89
Zaburzenia endokrynologiczne	47
Zaburzenia oka	314
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2 313
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 754
Zaburzenia wątroby	148
Zaburzenia układu immunologicznego	180
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 067
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 149
Nieprawidłowe wyniki badań	2 874
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 365
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	902

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Choroby nowotworowe	305
Zaburzenia układu nerwowego	1 759
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	2
Problemy związane z produktem	171
Zaburzenia psychiczne	534
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2 268
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1 157
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	557
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 695
Sytuacje społeczne	65
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	167
Zaburzenia naczyniowe	449
Łącznie	28 013

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 09.11.2021 r.

10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT²³ komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Z uwagi na **brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych** w leczeniu przewlekłej choroby nerek w określonej populacji uznano, że odpowiednim **komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn**, przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „*add-on*”).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych, do dnia 3 listopada 2021 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).

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 200 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR >5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

W związku z powyższym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych odpowiadającej charakterystyce pacjentów z wniosku refundacyjnego (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane.

Włączone do analizy badanie to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia), charakteryzujące się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad). Zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane, badanie DAPA-CKD charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen z wyjątkiem domeny: „Selektywne raportowanie” w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznanne - w dostępnych publikacjach nie opisano jeszcze wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu zgodnie z protokołem, jednak należy zaznaczyć, że wciąż publikowane są nowe artykuły opisujące brakujące wyniki.

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 PChN³⁹), 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.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Badanie było badaniem przeprowadzonym na licznej populacji chorych. Początkowo do badania randomizowano 4 094 chorych. Z powodu opóźnień regulacyjnych rejestracja w Chinach rozpoczęła się dopiero w grudniu 2019 r., po czym do marca 2020 r. randomizowano dodatkowo 210 uczestników z Chin. W badaniu randomizowano więc łącznie populację 4 304 chorych, co dodatkowo zwiększa wiarygodność otrzymanych wyników.

Badanie należy uznać za wiarygodne i wolne od istotnych ograniczeń. Zidentyfikowanym ograniczeniem całej analizy klinicznej jest brak innych dowodów naukowych oceniających istotne klinicznie twarde punkty końcowe w analizowanej populacji chorych.

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.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dedykowanych specyficznemu ocenie dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności (rozdz. 4.1). Włączone opracowania przedstawiały wyniki cząstkowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia większości włączonych opracowań uniemożliwiły włączenie do nich badania DAPA-CKD, a tym samym uniemożliwiły także pełną ocenę dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca) w leczeniu dorosłych chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) ≥ 200 mg/g, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Z uwagi na **brak innych refundowanych w Polsce technologii medycznych** w leczeniu przewlekłej choroby nerek w określonej populacji uznano, że odpowiednim **komparatorem będzie kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej, w tym stosowanie leków z grupy ACEI, ARB i statyn**, przy czym terapia dapagliflozyną będzie dodawana do istniejącego schematu leczenia (ang. „*add-on*”).

W ramach analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane.

Do 3 listopada 2021 r. odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające stosowanie dapagliflozyny w populacji dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (badanie DAPA-CKD) w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych.

Włączone do analizy badanie DAPA-CKD to międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny vs placebo przy jednoczesnym stosowaniu terapii standardowej (dotychczas stosowana terapia) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i ACR 200-5000 mg/g, z cukrzycą typu 2 lub bez. Chorzy musieli być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 200 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR >5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

W związku z powyższym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych odpowiadającej charakterystyce pacjentów z wniosku refundacyjnego (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane.

Badanie DAPA-CKD charakteryzowało się wysoką jakością (5 punktów w skali Jadad) oraz niskim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z oceną jakości randomizowanych badań klinicznych wg Cochrane. W badaniu oceniano twarde punkty końcowe, dając możliwość

jednoznacznego wnioskowania o przewadze jednej technologii nad drugą co jest zgodne z rekomendacjami EMA (*European Medicine Agency*).

W badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności leków stosowanych w terapii przewlekłej choroby nerek stosuje się twarde punkty końcowe takie jak: zgon z przyczyn nerkowych, przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy.⁴⁰ Ustalonym znaczącym klinicznie punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek jest też wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek.⁴¹ Ponieważ główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe,^{17,42} to istotny klinicznie twardy punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek może stanowić także zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W badaniu DAPA-CKD skuteczność leczenia dapagliflozyną oceniano w oparciu o twarde punkty końcowe, takie jak: zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowa dializoterapia, przeszczep nerki i podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT, ang. *intention-to-treat*) określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo.

Analiza skuteczności wykazała istotną statystycznie przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo (tj. kontynuacja dotychczas stosowanej terapii) w zakresie większości punktów końcowych analizowanych w badaniu DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było m. in. z mniejszym o:

- **39% ryzykiem wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych),**
- **47% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR,**
- **36% ryzykiem rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek,**
- **33% ryzykiem redukcji eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²,**
- **34% ryzykiem długoterminowej dializoterapii,**
- **34% ryzykiem przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii,**
- **44% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych,**
- **32% ryzykiem wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek,**
- **59% ryzykiem progresji ACR do ≥ 3000 mg/g.**

Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo nefrologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo miało również istotny wpływ na typowo kardiologiczny punkt końcowy, tj. było związane z mniejszym o:

- **29% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.**

Ponadto, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszym o:

- **73% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu niewydolności serca,**
- **46% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,**
- **58% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu nowotworu,**
- **31% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.**

Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR oraz istotnie statystycznie większą redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego krwi.**

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Analiza bezpieczeństwa również została oparta na wynikach badania DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania lub redukcji dawki), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem, **co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonych w subpopulacji chorych zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (tj. z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m²) na podstawie danych nieopublikowanych są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

W niniejszej analizie do części właściwej przeglądu włączono badanie, w którym w ramach skuteczności oceniano klinicznie istotne twarde punkty końcowe, takie jak zgony z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych. W celu przeprowadzenia bardziej kompleksowej oceny stosowania dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono jednak 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.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych zidentyfikowano 6 randomizowanych badań klinicznych: DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF, DELIGHT, DERIVE, Kohan 2014 oraz DIAMOND.

W badaniu **DECLARE-TIMI 58** populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2 i czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, natomiast w badaniu **DAPA-HF** - chorzy z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, niezależnie od obecności lub braku cukrzycy

typu 2. Oba badania nakierowane były na ocenę klinicznie istotnych punktów końcowych, w tym także złożonych nerkowych punktów końcowych.

Dodatkowo, dostępne były wyniki obu badań w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² i eGFR ≥90 ml/min/1,73 m² w badaniu DECLARE-TIMI 50 oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ≥60 ml/min/1,73 m² w badaniu DAPA-HF).

Do badań **DELIGHT**, **DERIVE** i **Kohan 2014** włączono chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, natomiast do badania **DIAMOND** - chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy. W badaniach tych w ramach oceny skuteczności nie oceniono klinicznie istotnych punktów końcowych, a jedynie parametry laboratoryjne. Z tego względu badania te zostały wykluczone z części właściwej analizy i opisane w ramach dodatkowych dowodów naukowych.

Wyniki poszczególnych punktów końcowych ocenianych w badaniu **DECLARE-TIMI 58** były spójne w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek (eGFR <60 ml/min/1,73 m², eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²) i konsekwentnie wskazywały na skuteczność dapagliflozyny w populacjach chorych z eGFR ≥60 do <90 ml/min/1,73 m² oraz eGFR <60 ml/min/1,73 m² w zakresie m.in. złożonych nerkowych punktów końcowych, pomimo braku osiągnięcia istotności statystycznej w populacji chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² z uwagi na niewielką liczebność próby.

W badaniu **DAPA-HF** wyjściowa czynność nerek nie wpłynęła na korzyści wynikające ze stosowania dapagliflozyny w populacji chorych z niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową, a stosowanie dapagliflozyny związane było ze spowolnieniem spadku eGFR w porównaniu ze stosowaniem placebo zarówno u chorych z wyjściowym eGFR <60 ml/min/1,73 m², jak i wyjściowym eGFR ≥60 ml/min/1,73 m².

Wyniki badań **DELIGHT**, **DERIVE**, **Kohan 2014** i **DIAMOND** wskazywały na większą redukcję eGFR podczas stosowania dapagliflozyny niż placebo, jednak należy zaznaczyć, że stosunkowo krótki okres obserwacji w badaniach (w większości 24 tygodnie) uniemożliwił pełną ocenę skuteczności dapagliflozyny w tym zakresie.

Nie odnaleziono opracowań wtórnych dedykowanych specyficznie ocenie dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w zakresie istotnych klinicznie twardych punktów końcowych w ramach oceny skuteczności (rozdz. 4.1). Włączone opracowania przedstawiały wyniki cząstkowe porównania dapagliflozyny z placebo w badaniach włączonych do niniejszego opracowania. Należy zaznaczyć jednak, że daty odcięcia większości włączonych opracowań uniemożliwiły włączenie do nich badania DAPA-CKD, a tym samym uniemożliwiły także pełną ocenę dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek w ponad 2-letnim horyzoncie czasowym.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny u chorych z przewlekłą chorobą nerek w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Brak niezależnych badań obserwacyjnych na tym etapie jest naturalną konsekwencją oczekiwania na upowszechnienie terapii po rejestracji leku w danym wskazaniu.

Dla wszystkich leków z grupy flozyn można zaobserwować charakterystyczny spadek wartości eGFR na początku leczenia, który związany jest z mechanizmem działania tej grupy leków. Co więcej, przejściowy spadek eGFR obserwowany jest również podczas rozpoczęcia

leczenia ACEI i sartanami. W związku z tym, w celu wiarygodnej oceny skuteczności leku pod względem redukcji wskaźnika eGFR, niezbędne są długoterminowe badania.²⁷

Z uwagi na zróżnicowane przyczyny powstawania przewlekłej choroby nerek i różne choroby współistniejące brak jest najnowszych ogólnych wytycznych dotyczących leczenia (w tym farmakologicznego) wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ogólne światowe wytyczne dotyczące leczenia PChN zostały opracowane przez *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) w 2012 roku.¹³ W wytycznych tych nie uwzględniono inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, z powodu niedawnej publikacji wyników badania DAPA-CKD. Inhibitory SGLT2 zostały jednak uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą (KDIGO 2020¹¹). Badanie DAPA-CKD nie zostało jeszcze opublikowane w momencie tworzenia wytycznych KDIGO 2020, i z tego powodu wytyczne te bazują m.in. na badaniach EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 i CREDENCE. Planowana jest jednak aktualizacja wytycznych.¹¹ **Z uwagi na najnowsze doniesienia naukowe, w tym z badań DAPA-CKD²² i EMPA-KIDNEY,¹⁴ stosowanie inhibitorów SGLT2 w leczeniu chorób nerek jest tematem szczególnego zainteresowania i planowane są prace nad wytycznymi w tym zakresie przez *The Renal Association*.¹⁵ Biorąc pod uwagę przełomowe wyniki badań DAPA-CKD i EMPA-KIDNEY, spodziewana jest aktualizacja ogólnych wytycznych dotyczących leczenia przewlekłej choroby nerek i można założyć, że najnowsze aktualizacje będą uwzględniać również inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozynę.**

Mając na uwadze wysoką skuteczność dapagliflozyny wykazaną w badaniu DAPA-CKD i spodziewaną zmianę schematu leczenia przewlekłej choroby nerek, wydaje się, że kolejne badania z grupą placebo mogą być uznane za nieetyczne.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Możliwość terapii PChN w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych.⁷ Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki.⁵ **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%)³ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo dapagliflozyny u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) na poziomie <60 ml/min/1,73 m² oraz wskaźnikiem albumina/kreatynina (ACR) na poziomie ≥ 200 mg/g, leczonych dotychczas inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistami receptora angiotensyny (ARB) lub z przeciwwskazaniami do tego typu terapii, w porównaniu ze zdefiniowanym komparatorem, tj. placebo (kontynuacja dotychczas stosowanego leczenia, przy uwzględnieniu, że dapagliflozyna dodawana będzie do aktualnego leczenia).

Do 3 listopada 2021 r., w wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych odnaleziono **jedno randomizowane badanie kliniczne** oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania dapagliflozyny w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek, spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Kryteria włączenia do badania DAPA-CKD obejmowały chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m², natomiast we wniosku populację zawężono do eGFR <60 ml/min/1,73 m², przy czym zgodnie z danymi Wnioskodawcy subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m² stanowiła 88,1% populacji całkowitej z badania DAPA-CKD. Ponadto, we wniosku wskazano populację chorych z ACR ≥ 200 mg/g, natomiast do badania DAPA-CKD włączono chorych z ACR 200-5000 mg/g, jednak różnice te uznano za nieistotne ograniczenie analizy ze względu na niewielki odsetek pacjentów z ACR >5000 mg/g kwalifikujących się do leczenia dapagliflozyną.

W związku z powyższym, w niniejszym przeglądzie systematycznym przeprowadzono analizy dla populacji całkowitej z badania DAPA-CKD na podstawie opublikowanych danych oraz dodatkowo przedstawiono analizy w subpopulacji chorych odpowiadającej charakterystyce pacjentów z wniosku refundacyjnego (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) dostarczonych przez Wnioskodawcę - dane nieopublikowane.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem określonej jako wszyscy pacjenci randomizowani, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji wszystkich pacjentów randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dapagliflozyny lub placebo. W badaniu oceniano skuteczność leczenia dapagliflozyną w oparciu o twarde punkty końcowe.

Analiza skuteczności na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- **39% redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych) w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (HR=0,61 [95%CI: 0,51; 0,72], $p<0,001$);**
 - pierwszorzędowny punkt końcowy raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (OR=0,59 [95%CI: 0,49; 0,72], $p<0,00001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,07; -0,03], $p<0,00001$; NNT_{2,4 roku}=19 [95%CI: 14; 30]);
- **47% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,67], $p<0,05$);**

- obserwowano istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja eGFR, w grupie dapagliflozyny w porównaniu z grupą placebo (OR=0,53 [95%CI: 0,42; 0,68], $p<0,00001$; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,03], $p<0,00001$; NNT_{2,4 roku}=25 [95%CI: 18; 39]);
- **36% redukcję ryzyka rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek** u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych leczonych placebo (HR=0,64 [95%CI: 0,50; 0,82], $p<0,05$). Stosowanie dapagliflozyny związane było również z **33% redukcją ryzyka osiągnięcia eGFR<15 ml/min/1,73 m²** (HR=0,67 [95%CI: 0,51; 0,88], $p<0,05$), **34% redukcją ryzyka długoterminowej dializoterapii** (HR=0,66 [95%CI: 0,48; 0,90], $p<0,05$) oraz **34% redukcją ryzyka przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii** (HR=0,66 [95%CI: 0,49; 0,90], $p<0,05$);
 - w grupie dapagliflozyny obserwowano istotnie statystycznie mniejsze niż w grupie placebo odsetki chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (OR=0,66 [95%CI: 0,51; 0,85], $p=0,001$; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], $p=0,001$; NNT_{2,4 roku} =42 [95%CI: 26; 104]), eGFR<15 ml/min/1,73 m² (OR=0,69 [95%CI: 0,52; 0,92], $p=0,01$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku} =60 [95%CI: 34; 248]), długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,93], $p=0,01$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku} =70 [95%CI: 39; 348]), przeszczepem nerki (OR=0,37 [95%CI: 0,10; 1,41], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,001], $p=ns$; NNT_{2,4 roku} =431 [95%CI: 1444; 188]) oraz przeszczepem nerki lub długoterminową dializoterapią (OR=0,68 [95%CI: 0,50; 0,93], $p=0,02$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; -0,003], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku}=70 [95%CI: 39; 357]);
- 65% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny w porównaniu do grupy placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,35 [95%CI: 0,07; 1,73], $p=ns$);
 - mniejsze częstości występowania zgonu z przyczyn nerkowych w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,33 [95%CI: 0,07; 1,65], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,004; 0,001], $p=ns$; NNT_{2,4 roku}=na);
- 19% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo, jednak wynik nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,12], $p=ns$);
 - w grupie dapagliflozyny obserwowano mniejsze niż w grupie placebo częstości występowania zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, jednak wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (OR=0,81 [95%CI: 0,58; 1,13], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,004], $p=ns$; NNT_{2,4 roku}=na);
- **44% zmniejszenie ryzyka wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych** u chorych stosujących dapagliflozynę w porównaniu do grupy placebo (HR=0,56 [95%CI: 0,45; 0,68], $p<0,001$);
 - $\geq 50\%$ redukcję eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych raportowano z istotnie statystycznie mniejszą częstością u chorych leczonych dapagliflozyną w porównaniu do chorych

leczonych placebo (OR=0,55 [95%CI: 0,45; 0,69], $p<0,00001$; RD=-0,05 [95%CI: -0,06; -0,03], $p<0,00001$; NNT_{2,4 roku}=22 [95%CI: 16; 34]);

- **29% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,92], $p=0,009$);
 - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca występowały z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,71 [95%CI: 0,55; 0,93], $p=0,01$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,004], $p=0,01$; NNT_{2,4 roku}=57 [95%CI: 32; 250]);
- **73% redukcję ryzyka zgonu z powodu niewydolności serca** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,27 [95% CI: 0,08; 0,98], $p<0,05$);
 - częstości występowania zgonu z powodu niewydolności serca były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,27 [95%CI: 0,08; 0,98], $p=ns$; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], $p=ns$; NNT_{2,4 roku}=269 [95% CI: 141; 3155]);
- **46% redukcję ryzyka zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe** ogółem, w tym **58% redukcję ryzyka zgonu z powodu nowotworu** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,82], $p<0,05$ oraz HR=0,42 [95%CI: 0,19; 0,97], $p<0,05$);
 - częstość występowania zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe ogółem oraz z powodu nowotworu były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (odpowiednio OR=0,54 [95%CI: 0,36; 0,81], $p=0,003$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,005], $p=0,003$; NNT_{2,4 roku}=72 [95% CI: 44; 206] oraz OR=0,42 [95%CI: 0,18; 0,96], $p=0,04$; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,0004], $p=0,03$; NNT_{2,4 roku}=196 [95% CI: 102; 2524]);
- **31% redukcję ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny** podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,69 [95%CI: 0,53; 0,88], $p=0,004$);
 - częstości występowania zgonu niezależnie od przyczyny były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,52; 0,88], $p=0,003$; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], $p=0,003$; NNT_{2,4 roku}=48 [95%CI: 29; 143]);
- **32% redukcję ryzyka wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek** (definiowanego jako co najmniej podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi w ciągu 100 dni [mediana]) podczas stosowania dapagliflozyny w porównaniu ze stosowaniem placebo (HR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,94], $p=0,02$);
 - częstości występowania nagłego pogorszenia czynności nerek były istotnie statystycznie mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=0,68 [95%CI: 0,49; 0,95], $p=0,02$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,002], $p=0,02$; NNT_{2,4 roku}=77 [95%CI: 42; 521]);

- stosowanie dapagliflozyny związane było ze **zwiększeniem o 81% szansy wystąpienia regresji do ACR <300 mg/g** oraz z **59% redukcją ryzyka wystąpienia progresji do ACR ≥3000 mg/g** w porównaniu ze stosowaniem placebo (odpowiednio HR=1,81 [1,60; 2,05], p<0,05 oraz HR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,52], p<0,05);
 - częstości występowania regresji do ACR <300 mg/g oraz progresji do ACR ≥3000 mg/g były istotnie statystycznie odpowiednio większe i mniejsze w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo (OR=1,80 [95%CI: 1,56; 2,07], p<0,00001; RD=0,12 [95%CI: 0,09; 0,14], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=9 [95%CI: 7; 12] oraz OR=0,41 [95%CI: 0,32; 0,53], p<0,00001; RD=-0,06 [95%CI: -0,08; -0,05], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=16 [95%CI: 13; 22]);
- stosowanie dapagliflozyny powodowało istotnie statystycznie **mniejszą redukcję eGFR** (MD=0,95 [95% CI: 0,63; 1,27], p<0,05), istotnie statystycznie **większą redukcję ACR** (MD=-29,3 [95% CI: -33,1; -25,2], p<0,05) oraz istotnie statystycznie **większą redukcję skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi** (odpowiednio MD=2,9 mmHg [95% CI: 2,3; 3,6], p<0,0001 oraz MD=1,0 mmHg [95% CI: 0,6; 1,4], p<0,0001) w całym okresie badania w porównaniu do placebo.

Analiza liczby zdarzeń na 100 pacjento-lat na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała, że w grupie dapagliflozyny obserwowano mniej niż w grupie placebo zdarzeń zdefiniowanych w ramach pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego (≥50% redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV), zdarzeń ≥50% redukcji eGFR, schyłkowej niewydolności nerek, osiągnięcia eGFR<15 ml/min/1,73 m², długoterminowej dializoterapii, przeszczepu nerki, zgonu z przyczyn nerkowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgonu niezależnie od przyczyny, ≥50% redukcji eGFR lub rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, nagłego pogorszenia czynności nerek oraz regresji i progresji wskaźnika ACR, ale wyniki nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Analiza bezpieczeństwa na podstawie wyników badania DAPA-CKD wykazała:

- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=0,96 [95%CI: 0,74; 1,24], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych u chorych leczonych dapagliflozyną** niż u chorych stosujących placebo (OR=0,81 [95%CI: 0,72; 0,93], p=0,002; RD=-0,04 [95%CI: -0,07; -0,02], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=23 [95% CI: 14; 60]);
- **istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu w grupie dapagliflozyny** niż w grupie placebo (OR=0,65 [95%CI: 0,50; 0,84], p=0,0008; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,0008; NNT_{2,4 roku}=41 [95%CI: 26; 98]);

- porównywalne częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania w grupach dapagliflozyny i placebo (OR=1,02 [95%CI: 0,85; 1,22], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki u chorych stosujących dapagliflozynę i placebo (OR=1,26 [95%CI: 0,78; 2,03], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- **istotnie statystycznie większe częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo** (OR=1,27 [95%CI: 1,06; 1,54], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,04], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=40 [95%CI: 22; 179]);
- porównywalne częstości występowania amputacji, cukrzycowej kwasicy ketonowej, złamań i nerkowych zdarzeń niepożądanych w grupach dapagliflozyny i placebo (amputacja: OR=0,90 [95%CI: 0,57; 1,42], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; cukrzycowa kwasica ketonowa: OR=0,20 [95%CI: 0,01; 4,16], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,003; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; złamania: OR=1,24 [95%CI: 0,90; 1,72], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,004; 0,02], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na; nerkowe zdarzenia niepożądane: OR=0,81 [95%CI: 0,65; 1,01], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; 0,001], p=ns; NNH_{2,4 roku}=na);
- **istotnie statystycznie częstsze występowanie zmniejszenia objętości osocza w grupie dapagliflozyny** (OR=1,44 [95%CI: 1,09; 1,90], p=0,01; RD=0,02 [95%CI: 0,004; 0,03], p=0,01; NNH_{2,4 roku}=58 [95%CI: 33; 241]), natomiast **w grupie placebo - istotnie statystycznie częstsze występowanie ciężkiej hipoglikemii** (OR=0,50 [95%CI: 0,26; 0,95], p=0,03; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,03; NNT_{2,4 roku}=154 [95% CI: 81; 1573]);
- **istotnie statystycznie mniejsze częstości w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo:**
 - **zaburzeń metabolizmu i odżywiania** (OR=0,57 [95%CI: 0,40; 0,82], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=62 [95% CI: 38; 169]);
 - **zaburzeń serca** (OR=0,65 [95%CI: 0,52; 0,81], p=0,0001; RD=-0,03 [95%CI: -0,05; -0,02], p<0,0001; NNT_{2,4 roku}=31 [95% CI: 21; 61]);
 - **zaburzeń żołądkowo-jelitowych** (OR=0,09 [95%CI: 0,04; 0,21], p<0,00001; RD=-0,03 [95%CI: -0,03; -0,02], p<0,00001; NNT_{2,4 roku}=38 [95% CI: 30; 53]);
 - **zaburzeń nerek i układu moczowego** (OR=0,68 [95%CI: 0,54; 0,87], p=0,002; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; -0,01], p=0,002; NNT_{2,4 roku}=43 [95% CI: 26; 114]).
- porównywalne częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych w podziale na poszczególne kategorie wg MedDRA, które wystąpiły u ≥1% chorych w którejkolwiek z grup, w grupach dapagliflozyny i placebo;
- **istotnie statystycznie mniejsze częstości w grupie dapagliflozyny niż w grupie placebo:**
 - **zapalenia płuc** (OR=0,62 [95%CI: 0,42; 0,91], p=0,01; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,003], p=0,01; NNT_{2,4 roku}=83 [95% CI: 47; 401]);

- **niewydolności serca** (OR=0,65 [95%CI: 0,43; 0,99], p=0,04; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; -0,0004], p=0,04; NNT_{2,4 roku}=108 [95% CI: 55; 2593]).
- porównywalne częstości występowania pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u $\geq 1\%$ chorych w którejkolwiek z grup, w grupach dapagliflozyny i placebo.

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonych w subpopulacji chorych zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (tj. z eGFR <60 ml/min/1,73 m²) na podstawie danych nieopublikowanych są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

W przypadku analizy efektywności praktycznej, nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu, tj. oceniających stosowanie dapagliflozyny w analizowanej populacji chorych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

13 Wnioski

Wyniki zidentyfikowanego badania DAPA-CKD jednoznacznie wskazują, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane jest z istotnie statystycznie mniejszym o:

- **39% ryzykiem wystąpienia pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego ($\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych),**
- **47% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR,**
- **36% ryzykiem rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek,**
- **33% ryzykiem redukcji eGFR do < 15 ml/min/1,73 m²,**
- **34% ryzykiem długoterminowej dializoterapii,**
- **34% ryzykiem przeszczepu nerki lub długoterminowej dializoterapii,**
- **44% ryzykiem wystąpienia $\geq 50\%$ redukcji eGFR, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn nerkowych,**
- **32% ryzykiem wystąpienia nagłego pogorszenia czynności nerek,**
- **59% ryzykiem progresji ACR do ≥ 3000 mg/g.**

Oprócz redukcji ryzyka związanego z wystąpieniem typowo nefrologicznych punktów końcowych należy podkreślić, że stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo miało również istotny wpływ na typowo kardiologiczny punkt końcowy, tj. było związane z mniejszym o:

- **29% ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca.**

Ponadto, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z istotnie statystycznie mniejszym o:

- **73% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu niewydolności serca,**
- **46% ryzykiem wystąpienia zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe,**
- **58% ryzykiem wystąpienia zgonu z powodu nowotworu,**
- **31% ryzykiem wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.**

Co więcej, stosowanie dapagliflozyny w porównaniu do placebo związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją eGFR oraz istotnie statystycznie większą redukcją albuminurii i ciśnienia tętniczego krwi.**

Dapagliflozyna jest lekiem o pierwotnym wskazaniu do leczenia cukrzycy typu 2 i choroba ta występowała u większości (67,5%) chorych z badania DAPA-CKD, jednak dodatkowa analiza w subpopulacjach chorych z cukrzycą typu 2 i bez cukrzycy typu 2 wykazała, że dapagliflozyna jest równie skuteczna u chorych bez współistniejącej cukrzycy.

Dapagliflozyna ma ugruntowaną pozycję w leczeniu cukrzycy typu 2 i dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, który został potwierdzony w populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek w badaniu DAPA-CKD. Stosowanie dapagliflozyny związane było z porównywalną lub

istotnie statystycznie mniejszą częstością występowania większości zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zmiany dawkowania lub redukcji dawki), z wyjątkiem zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z leczeniem, **co wskazuje na korzystny profil bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.**

Wyniki dodatkowych analiz skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzonych w subpopulacji chorych zgodnej z wnioskiem refundacyjnym (tj. z eGFR <60 ml/min/1,73 m²) na podstawie danych nieopublikowanych dostarczonych przez Wnioskodawcę są zbliżone do wyników otrzymanych w populacji całkowitej z badania (tj. z eGFR ≥ 25 i <75 ml/min/1,73 m²) i wskazują na znaczną przewagę dapagliflozyny w porównaniu do placebo w leczeniu PChN.

Korzystne wyniki skuteczności dapagliflozyny oraz inhibitorów SGLT-2 ogółem w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek potwierdzają również wyniki opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych włączonych w ramach analizy dodatkowych dowodów naukowych.

Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. Możliwość terapii przewlekłej choroby nerek w jej mniej zaawansowanych stadiach może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych. Mając na uwadze dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dołożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, **prewencji progresji przewlekłej choroby nerek** i dostępności do wszystkich form leczenia nerkozastępczego, w tym przeszczepienia nerki. **Z uwagi na fakt, iż główne koszty bezpośrednie leczenia chorych z PChN stanowią koszty dializ (1,26 mld PLN spośród 1,46 mld PLN w 2015 roku, ok. 86%),³ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością.**

Zgodnie z wynikami przeprowadzonej analizy klinicznej stosowanie dapagliflozyny związane jest z istotną statystycznie redukcją ryzyka wystąpienia twardych punktów końcowych, w tym z redukcją ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny, rozwinięcia schyłkowej niewydolności nerek, długoterminowej dializoterapii oraz redukcją ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca, dzięki czemu stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną zarówno w wymiarze klinicznym, jak i wymiarze ekonomicznym.

Wprowadzenie finansowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek zapewni dostęp do terapii o udowodnionej na twardych punktach końcowych wysokiej skuteczności oraz może stanowić podstawowy element terapii farmakologicznej w analizowanej populacji chorych.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 103. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

14.2 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 104. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyłeń od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrakowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrakowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrakowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy), • opisać warunki badania, • zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

Ocena jakości badań wtórnych
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukrytej alokacji, oraz • braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynników zakłócających, oraz • błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz • selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p>

Ocena jakości badań wtórnych

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Ocena jakości badań wtórnych

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp: 09.11.2021 r.]

14.4 Spis badań włączonych

Tab. 105. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	DAPA-CKD	Publikacje pełnotekstowe:
	Heerspink 2020	Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
	Heerspink 2020b	Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2020 Feb 1;35(2):274-282. Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZI, Chertow GM, Douthat W, Dwyer JP, Escudero E, Pecoits-Filho R, Furuland H, Górriz JL, Greene T, Haller H, Hou FF, Kang SW, Isidto R, Khullar D, Mark PB, McMurray JJV, Kashihara N, Nowicki M, Persson F, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Umanath K, Van Bui P, Wittmann I, Lindberg M, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2020 Oct 1;35(10):1700-1711. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Toto RD, Sjöström CD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2021 Jan;9(1):22-31. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Held C, Hou FF, Mann JFE, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of Dapagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease, With and Without Cardiovascular Disease. <i>Circulation.</i> 2021 Feb 2;143(5):438-448. Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurlyandskaya R, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. <i>Eur Heart J.</i> 2021 Mar 31;42(13):1216-1227. Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Umanath K, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy. <i>Kidney Int.</i> 2021 Jul;100(1):215-224.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Persson F, Rossing P, Vart P, Chertow GM, Hou FF, Jongs N, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Bajaj HS, Stefansson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Efficacy and Safety of Dapagliflozin by Baseline Glycemic Status: A Prespecified Analysis From the DAPA-CKD Trial. <i>Diabetes Care</i>. 2021 Aug;44(8):1894-1897.</p> <p>Heerspink HJ, Cherney D, Postmus D, Stefansson BV, Chertow GM, Dwyer JP, Greene T, Kosiborod M, Langkilde AM, McMurray JJ, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC; DAPA-CKD trial committees and investigators. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. <i>Kidney Int</i>. 2021 Sep 21;S0085-2538(21)00865-6.</p> <p>Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Stage 4 Chronic Kidney Disease. <i>J Am Soc Nephrol</i>. 2021 Sep;32(9):2352-2361.</p> <p>Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>. 2021 Nov;9(11):743-754.</p> <p>Jongs N, Greene T, Chertow GM, McMurray JJV, Langkilde AM, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on urinary albumin excretion in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i>. 2021 Nov;9(11):755-766.</p> <p>McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Jongs N, Postmus D, Correa-Rotter R, Chertow GM, Hou FF, Rossing P, Sjöström CD, Solomon SD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. <i>JACC Heart Fail</i>. 2021 Nov;9(11):807-820.</p> <p>Abstrakty:</p> <p>McMurray JJV, Wheeler DC, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Lindberg MB, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD). <i>Journal of Cardiac Failure</i> 2020 26:12 (1111-). Abstrakt.</p> <p>Wheeler DC, Stefansson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Jongs N, McMurray J, Rossing P, Sjostrom D, Toto RD, Langkilde AM, Heerspink HJL. Effects of dapagliflozin on kidney function, cardiovascular events, and all-cause mortality according to cause of kidney disease in the DAPA-CKD trial. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> 2020 31 (B3-). Abstrakt.</p> <p>Rossing P, Vart P, Chertow GM, Fan Hou F, Jongs N, McMurray JJ, Correa-Rotter R, Stefansson B, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HL, DAPA-CKD Study Group. 130-LB: Dapagliflozin and the</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Incidence of Type 2 Diabetes in Patients with Chronic Kidney Disease. Diabetes Jun 2021, 70 (Supplement 1) 130-LB.</p> <p>Jong N, Chertow G, Fan Hou F, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström D, Stefánsson B, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HL. Dapagliflozin decreases albuminuria in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: Insights from the DAPA-CKD trial. Nephrology Dialysis Transplantation (2021) 36:SUPPL 1 (i44).</p> <p>Heerspink HL, Toto RD, Jongs N, Vart P, Chertow GM, Hou FF, McMurray JJV, Pecoits-Filho R, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Umanath K, Langkilde AM, Wheeler DC. POS-832 Dapagliflozin in IgA nephropathy: findings from the DAPA-CKD trial. Kidney International Reports (2021) 6:4 Supplement (S362).</p> <p>Chertow GM, Vart P, Jongs N, Toto RD, Gorriz JL, Hou FF, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Langkilde AM, Wheeler DC, Heerspink HL. POS-831 The effect of dapagliflozin in patients with eGFR <30 mL/min/1.73m²: findings from the DAPA-CKD trial. Kidney International Reports (2021) 6:4 Supplement (S361-S362).</p> <p>Correa-Rotter R, Vart P, Jongs N, Hou FF, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray J, Rossing P, Sjoström D, Stefánsson BV, Toto RD, Douthat W, Escudero ET, Isidto RA, Khullar D, Bajaj HS, Wheeler DC, Heerspink HJL. DAPA-CKD: A regional analysis of kidney and cardiovascular outcomes. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (724).</p> <p>Correa-Rotter R, Chertow GM, Mark PB, Nowicki MP, Vart P, Jongs N, Langkilde AM, McMurray J, Rossing P, Sjoström D, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Heerspink HJL. Effects of dapagliflozin in patients with CKD and albuminuria, with and without diabetes, by use and non-use of cardiovascular medications: DAPA-CKD trial. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (725).</p> <p>Chertow GM, Vart P, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjoström D, Stefánsson BV, Toto RD, Greene T, Wheeler DC, Heerspink HJL. Quételet (body mass) index and effects of dapagliflozin in CKD. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (725).</p> <p>Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjoström D, Stefánsson BV, Toto RD, Greene T, Wheeler DC. Correlates and consequences of an acute decline in estimated glomerular filtration rate in response to the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (726).</p> <p>Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray J, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjoström D, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T. The effect of dapagliflozin on rate of kidney function decline in patients with ckd: A prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Journal of the American Society of Nephrology (2021) 32 (35-36).</p> <p>McEwan P, Darlington O, Garcia-Sanchez J, Rao N, Wheeler D, Heerspink H. POS-336 The impact of chronic kidney disease and clinical events on patient health related quality of life in DAPA-CKD. Kidney International Reports (2021) 6:4 Supplement (S146).</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
-	-	-
Dodatkowe dowody naukowe		

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	DECLARE-TIMI 58	<p>Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Jan 24;380(4):347-357.</p> <p>Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, Murphy SA, Heerspink HJL, Zelniker TA, Dwyer JP, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Kato ET, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS, Raz I. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Aug;7(8):606-617.</p> <p>Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, Dwyer JP, Heerspink HJL, Cahn A, Goodrich EL, Im K, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Gause-Nilsson I, Langkilde AM, Sabatine MS, Wiviott SD. Effect of Dapagliflozin on Cardiovascular Outcomes According to Baseline Kidney Function and Albuminuria Status in Patients With Type 2 Diabetes: A Prespecified Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Cardiol.</i> 2021 Jul 1;6(7):801-810.</p> <p>Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, Dwyer JP, Cahn A, Goodrich EL, Rozenberg A, Schechter M, Yanuv I, Murphy SA, Zelniker TA, Gause-Nilsson IAM, Langkilde AM, Fredriksson M, Johansson PA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS, Raz I. The Effect of Dapagliflozin on Albuminuria in DECLARE-TIMI 58. <i>Diabetes Care.</i> 2021 Aug;44(8):1805-1815.</p>
2	DAPA-HF	<p>McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. <i>N Engl J Med.</i> 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.</p> <p>Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkley B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, McMurray JJV. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. <i>Circulation.</i> 2021 Jan 26;143(4):298-309.</p>
3	DELIGHT	<p>Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, Langkilde AM, Heerspink HJL. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Jun;7(6):429-441.</p>
4	DERIVE	<p>Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Nov;20(11):2532-2540.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		CORRIGENDUM. Diabetes Obes Metab. 2019 Jan;21(1):203. doi: 10.1111/dom.13563. Epub 2018 Nov 8. Erratum for: Diabetes Obes Metab. 2018 Nov;20(11):2532-2540.
5	DIAMOND	Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, Laverman GD, Lim SK, Di Tanna GL, Reich HN, Vervloet MG, Wong MG, Gansevoort RT, Heerspink HJL; DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jul;8(7):582-593. Correction to Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 582-93. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Aug;8(8):e3. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30217-5.
6	Kohan 2014	Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. Kidney Int. 2014 Apr;85(4):962-71.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Li 2021	Li N, Lv D, Zhu X, Wei P, Gui Y, Liu S, Zhou E, Zheng M, Zhou D, Zhang L. Effects of SGLT2 Inhibitors on Renal Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. Front Med (Lausanne). 2021 Nov 1;8:728089.
2	Lo 2018	Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, Perkovic V, Zoungas S. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 24;9(9):CD011798.
3	Menne 2019	Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2-inhibitors: A systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2019 Dec 9;16(12):e1002983.
4	Qiu 2021a	Qiu M, Ding LL, Wei XB, Liu SY, Zhou HR. Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. J Cardiovasc Pharmacol. 2021 Jan 1;77(1):34-37.
5	Qiu 2021b	Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. Diab Vasc Dis Res. 2021 Mar-Apr;18(2):14791641211011016.
6	Salah 2021	Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Am Heart J. 2021 Feb;232:10-22. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL, Mounsey JP, Greene SJ, McGuire DK, Lopes RD, Fudim M. Effects of sodium-glucose cotransporter 1 and 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in type 2 diabetes: A meta-analysis update. Am Heart J. 2021 Mar;233:86-91.
7	Toyama 2019	Toyama T, Neuen BL, Jun M, Ohkuma T, Neal B, Jardine MJ, Heerspink HL, Wong MG, Ninomiya T, Wada T, Perkovic V. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: A systematic

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2019 May;21(5):1237-1250.

14.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 106. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b-4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2018 Nov 1;33(11):2005-2011.	Opracowanie wtórne, analiza post-hoc
2	Fioretto P, Stefansson BV, Johnsson E, Cain VA, Sjöström CD. Dapagliflozin reduces albuminuria over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetologia. 2016 Sep;59(9):2036-9.	Opracowanie wtórne, analiza post-hoc
Badanie pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Cc Chow F, Chan SP, Hwu CM, Suwanwalaikorn S, Wu AY, Gan SY, Zacarias MB. Challenges in achieving optimal glycemic control in type 2 diabetes patients with declining renal function: The Southeast Asia perspective. J Diabetes Investig. 2012 Dec 20;3(6):481-9.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
2	De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 Inhibition: Back to the Future? J Clin Med. 2020 Jul 15;9(7):2243.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
3	Dubrofsky L, Srivastava A, Cherney DZ. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Nephrology Practice: A Narrative Review. Can J Kidney Health Dis. 2020 Jun 24;7:2054358120935701.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
4	Fadini GP, Tentolouris N, Caballero Mateos I, Bellido Castañeda V, Morales Portillo C. A Multinational Real-World Study on the Clinical Characteristics of Patients with Type 2 Diabetes Initiating Dapagliflozin in Southern Europe. Diabetes Ther. 2020 Feb;11(2):423-436.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
5	Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, Melzer-Cohen C, Chodick G, Khunti K, Wilding JPH, Garcia Rodriguez LA, Cea-Soriano L, Kohsaka S, Nicolucci A, Lucisano G, Lin FJ, Wang CY, Wittbrodt E, Fenici P, Kosiborod M. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jan;8(1):27-35.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
6	Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Renal effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with home blood pressure monitoring. Clin Exp Hypertens. 2019;41(7):637-644.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
7	Kobayashi K, Toyoda M, Kimura M, Hatori N, Furuki T, Sakai H, Takihata M, Umezono T, Ito S, Suzuki D, Takeda H, Kanamori A, Degawa H, Yamamoto H, Machimura H, Mokubo A, Chin K, Obana M, Hishiki T, Aoyama K, Nakajima S, Umezawa S, Shimura H, Aoyama T, Sato K, Miyakawa M. Retrospective analysis of effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor in Japanese type 2 diabetes mellitus patients with chronic kidney disease. <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2019 Jan;16(1):103-107.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
8	Lin YH, Huang YY, Hsieh SH, Sun JH, Chen ST, Lin CH. Renal and Glucose-Lowering Effects of Empagliflozin and Dapagliflozin in Different Chronic Kidney Disease Stages. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2019 Nov 22;10:820.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
9	Manski-Nankervis JE, Thuraisingam S, Slugggett JK, Lau P, Blackberry I, Ilomaki J, Furler J, Bell JS. Prescribing for people with type 2 diabetes and renal impairment in Australian general practice: A national cross sectional study. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2019 Apr;13(2):113-121.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
10	McCoy RG, Dykhoff HJ, Sangaralingham L, Ross JS, Karaca-Mandic P, Montori VM, Shah ND. Adoption of New Glucose-Lowering Medications in the U.S.-The Case of SGLT2 Inhibitors: Nationwide Cohort Study. <i>Diabetes Technol Ther.</i> 2019 Dec;21(12):702-712.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
11	Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Nakamura A, Kurihara Y. Protective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with rapid renal function decline, stage G3 or G4 chronic kidney disease and type 2 diabetes. <i>J Diabetes Investig.</i> 2019 Nov;10(6):1510-1517.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
12	Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, Surapaneni A, Chauhan K, Poojary P, Saha A, Ferket B, Grams ME, Coca SG. Acute Kidney Injury in Patients on SGLT2 Inhibitors: A Propensity-Matched Analysis. <i>Diabetes Care.</i> 2017 Nov;40(11):1479-1485.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
13	Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Yamashita K, Kurihara Y. Impact of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on renal function in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 2020 Jan 10;12:4.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
14	Nakhleh A, Zloczower M, Gabay L, Shehadeh N. Effects of sodium glucose co-transporter 2 inhibitors on genital infections in female patients with type 2 diabetes mellitus- Real world data analysis. <i>J Diabetes Complications.</i> 2020 Jul;34(7):107587.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
15	Olufade T, Lamerato L, Sánchez JJG, Jiang L, Huang J, Nolan S, Rangaswami J. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in a Real-World Population Reflecting the DAPA-CKD Trial Participants. <i>Adv Ther.</i> 2021 Jan 20. doi: 10.1007/s12325-020-01609-2.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
16	Pasternak B, Wintzell V, Melbye M, Eliasson B, Svensson AM, Franzén S, Gudbjörnsdóttir S, Hveem K, Jonasson C, Svanström H, Ueda P. Use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. <i>BMJ.</i> 2020 Apr 29;369:m1186. doi: 10.1136/bmj.m1186.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
17	Perlman A, Heyman SN, Stokar J, Darmon D, Muszkat M, Szalat A. Clinical Spectrum and Mechanism of Acute Kidney Injury in Patients with Diabetes Mellitus on SGLT-2 Inhibitors. <i>Isr Med Assoc J.</i> 2018 Aug;20(8):513-516.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
18	Rampersad C, Kraut E, Whitlock RH, Komenda P, Woo V, Rigatto C, Tangri N. Acute Kidney Injury Events in Patients With Type 2 Diabetes Using SGLT2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: A Retrospective Cohort Study. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2020 Oct;76(4):471-479.e1.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
19	Tonelli M, Wiebe N, Richard JF, Klarenbach SW, Hemmelgarn BR. Characteristics of Adults With Type 2 Diabetes Mellitus by Category of Chronic Kidney Disease and Presence of Cardiovascular Disease in Alberta Canada: A Cross-Sectional Study. <i>Can J Kidney Health Dis.</i> 2019 Jun 13;6:2054358119854113. doi: 10.1177/2054358119854113.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
20	Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, Peter WL. St. Glucose-Lowering Medication Use in CKD: Analysis of US Medicare Beneficiaries Between 2007 and 2016. <i>Kidney Medicine.</i> Available online 30 December 2020. In Press.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
Opracowania wtórne		
1	Barkas F, Ntekouan SF, Liberopoulos E, Filippatos T, Milionis H. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Protection Against stroke in Patients with type 2 Diabetes and Impaired Renal Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>J Stroke Cerebrovasc Dis.</i> 2021 May;30(5):105708.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
2	Gilbert RE, Thorpe KE. Acute kidney injury with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: A meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Aug;21(8):1996-2000.	Brak cech przeglądu systematycznego
3	Giugliano D, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021 Jul;23(7):1672-1676.	Wyszukiwanie w 1 bazie danych
4	Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, Tanriover C, Cevik E, Demiray A, Afsar B, Cherney DZI, Covic A. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Int Urol Nephrol.</i> 2021 Jul 17.	Brak oceny klinicznie istotnych twardych punktów końcowych
5	Kelly MS, Lewis J, Huntsberry AM, Dea L, Portillo I. Efficacy and renal outcomes of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. <i>Postgrad Med.</i> 2019 Jan;131(1):31-42.	Brak oceny klinicznie istotnych twardych punktów końcowych
6	Li HL, Lip GYH, Feng Q, Fei Y, Tse YK, Wu MZ, Ren QW, Tse HF, Cheung BY, Yiu KH. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) and cardiac arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2021 May 7;20(1):100. doi: 10.1186/s12933-021-01293-8. Erratum in: <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2021 Sep 4;20(1):177.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
7	Lo C, Toyama T, Oshima M, Jun M, Chin KL, Hawley CM, Zoungas S. Glucose-lowering agents for treating pre-existing and new-onset diabetes in kidney transplant recipients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Jul 30;8:CD009966. doi: 10.1002/14651858.CD009966.pub3	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
8	Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	review and meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Nov;7(11):845-854.	
9	Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Viana LV, Pulz GT, Carpena MP, Borges RP, Marobin R, Beretta MV, Pedrollo EF, Londero TM, Machry R, Janeczko L, Moehlecke M, Falcetta MR, Bauer AC, Silveiro SP, Gerchman F, Rodrigues TC, Kramer CK, Bertoluci MC, Leitão CB. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2020 Nov 1;105(11):dgaa534	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
10	Qiu M, Ding LL, Zhou HR. Factors affecting the efficacy of SGLT2is on heart failure events: a meta-analysis based on cardiovascular outcome trials. <i>Cardiovasc Diagn Ther.</i> 2021 Jun;11(3):699-706.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
11	Tang H, Zhang X, Zhang J, Li Y, Del Gobbo LC, Zhai S, Song Y. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>Diabetologia.</i> 2016 Dec;59(12):2546-2551.	Brak wyników dla dapagliflozyny w analizowanej populacji
12	Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, Chopra N, Miyashita H, Mikami T, Ueyama H, Fujisaki T, Saigusa Y, Yamaji T, Azushima K, Urate S, Suzuki T, Abe E, Wakui H, Tamura K. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2021 Jan 7;20(1):14.	Brak osobnych wyników dla dapagliflozyny, niewłaściwy komparator.
13	Zhao Y, Xu L, Tian D, Xia P, Zheng H, Wang L, Chen L. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Feb;20(2):458-462.	Brak oceny klinicznie istotnych twardych punktów końcowych

14.6 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

BADANIE PIERWOTNE

Tab. 107. Krytyczna ocena badania DAPA-CKD.

DAPA-CKD					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe [^]	Ocena jakości badania
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	386 ośrodków w 21 krajach, w tym w Polsce	dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 200-5000 mg/g (22,6-565 mg/mmol) mediana obserwacji 2,4 roku	<ul style="list-style-type: none"> DAPA 10 mg/d: 2 152 PLA: 2 152 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony nerkowy punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek* lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR (potwierdzona drugim pomiarem kreatyniny w surowicy co najmniej 28 dni później), rozwinięcie schyłkowej niewydolności nerek (utrzymujący się eGFR < 15 ml/min/1,73 m² lub konieczność przewlekłej dializy lub przeszczep nerki) lub zgon z przyczyn nerkowych; hospitalizacja z powodu HF lub zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej; zgon niezależnie od przyczyny; <p>Eksploacyjne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> którakolwiek ze składowych złożonych punktów końcowych; złożony punkt końcowy: przewlekła dializa, przeszczep nerki lub zgon z przyczyn nerkowych; $\geq 40\%$ redukcja eGFR; $\geq 30\%$ redukcja eGFR; zmiana eGFR; odsetek pacjentów z eGFR > 40 ml/min/1,73 m² na początku badania, którzy osiągnęli stadium 4 PChN; zmiana ACR; stężenie potasu w surowicy > 6,0 mmol/l, > 5,5 mmol/l, < 3,5 mmol/l lub < 3,0 mmol/l; podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (w porównaniu z ostatnim pomiarem przez laboratorium centralne); odsetek pacjentów bez cukrzycy na początku badania, z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2 w trakcie badania; zmiana HbA1c; 	AOTMIT: IIA Jadad: 5

DAPA-CKD					
				<ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: zawał mięśnia sercowego, udar lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; • hospitalizacja z powodu HF; • zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem; • udar zakończony lub niezakończony zgonem; • jakość życia (EQ-5D-5L); • zdarzenia niepożądane. 	
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • $eGFR \geq 25$ i ≤ 75 ml/min/1,73 m²; • $ACR \geq 200$ i ≤ 5000 mg/g; • stabilna i maksymalna tolerowana dawka ACEI lub ARB co najmniej 4 tygodnie przed włączeniem do badania, jeśli nie było przeciwwskazań. 			<ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca typu 1; • autosomalnie dominująca lub autosomalnie recesywna policystyczna choroba nerek, toczniowe zapalenie nerek lub zapalenie naczyń związane z ANCA; • terapia cytotoksyczna, immunosupresyjna lub inna immunoterapia w przypadku pierwotnej lub wtórnej choroby nerek w ciągu 6 miesięcy przed włączeniem do badania; • zastoinowa niewydolność serca klasy IV według <i>New York Heart Association</i>; • zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, udar lub przemijający napad niedokrwienności w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; • rewaskularyzacja wieńcowa (przezskórną interwencją wieńcową lub pomostowanie tętnic wieńcowych) lub naprawa/wymiana zastawek w ciągu 8 tygodni przed włączeniem do badania; • dowolny stan kliniczny poza obszarem badania nerek i układu sercowo-naczyniowego o przewidywanej długości życia < 2 lat na podstawie oceny klinicznej badacza; • zaburzenia czynności wątroby [transaminaza asparaginianowa lub transaminaza alaninowa > 3-krotność górnej granicy normy (GGN) lub całkowita bilirubina > 2-krotność GGN w momencie włączenia do badania]. 		
Komentarz:					
<p>ANCA - przeciwciała cytoplazmatyczne antyneutrofilowe (ang. <i>antineutrophil cytoplasmic antibody</i>); ^ na podstawie publikacji Heerspink 2020b; * schyłkową niewydolność nerek (ESRD, ang. <i>end stage renal disease</i>) zdefiniowano jako potrzeba podtrzymującej dializy (otrzewnowej lub hemodializy) przez co najmniej 28 dni i przeszczepienie nerki lub utrzymujący się $eGFR < 15$ ml/min/1,73 m² przez co najmniej 28 dni; ** zgon z przyczyn nerkowych zdefiniowano jako zgon z powodu schyłkowej niewydolności nerek (ESRD), gdy leczenie dializą zostało celowo wstrzymane (dializa nie została rozpoczęta lub została przerwana) z jakiegokolwiek powodu; 28-dniowy przedział czasowy jest uwzględniony w definicji punktu końcowego ESRD, aby uniknąć błędnej klasyfikacji ostrego uszkodzenia nerek (AKI) jako ESRD. Jeśli dializa została przerwana przed dniem 28. z powodu zgonu, nieużyteczności lub decyzji pacjenta o przerwaniu dializy, wówczas komitet decydował, czy potrzeba dializy była przewlekła i spełnia kryteria ESRD.</p>					

BADANIA WTÓRNE

Tab. 108. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2021.

Li 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z PChN, definiowanym jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² lub UACR > 300 mg/g	Inhibitory SGLT-2, (w tym terapie skojarzone) vs placebo/leczenie standardowe	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pogorszenie funkcjonowania nerek (podwojenie stężenia kreatyniny lub trwała redukcja eGFR $\geq 40\%$); • ESKD (przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub eGFR < 15 ml/min/1,73 m²); • zgon z przyczyn nerkowych. <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy (pogorszenie funkcjonowania nerek, ESKD, zgon z przyczyn nerkowych lub CV); • MACE (zgon z przyczyn CV, zawał serca lub udar); • roczna zmiana eGFR; • procentowa redukcja UACR. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre uszkodzenie nerek, amputacja, złamania, nadmierna utrata płynów.
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, Web of Science, ScienceDirect, Embase, clinicaltrials.gov z datą odcięcia 15 kwietnia 2021			9 badań RCT, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58	

Tab. 109. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lo 2018.

Lo 2018				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT lub quasi-RCT	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, zdefiniowaną jako eGFR <60 ml/min/1,73 m ²	Interwencje farmakologiczne obniżające stężenie glukozy, w tym dapagliflozyna	Pierwszorzędowe: HbA1c i stężenie glukozy we krwi na czczo Drugorzędowe: <ul style="list-style-type: none"> funkcje nerek ciśnienie krwi lipidy masa ciała zgony zdarzenia naczyniowe bezpieczeństwo
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
CENTRAL, MEDLINE, and EMBASE z datą odcięcia 12 lutego 2018 r.			44 badania, w tym 1 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (Kohan 2014)	

Tab. 110. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Menne 2019.

Menne 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT lub obserwacyjne z okresem obserwacji ≥ 12 tyg.	Bd	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna	<ul style="list-style-type: none"> ostre uszkodzenie nerek ostra niewydolność nerek nerkowe zdarzenia niepożądane
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, EMBASE, Cochrane Library z datą odcięcia 27 września 2019 r.			117 badań (112 badań RCT i 5 badań obserwacyjnych), w tym 4 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58, DERIVE, Kohan 2014, DELIGHT)	

Tab. 111. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Qiu 2021a.

Qiu 2021a				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową	Badania RCT	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, i agoniści GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> MACE (zgon CV, zawał mięśnia sercowego, udar)
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed i EMBASE z datą odcięcia do 3 maja 2020 r.		11 badań RCT, w tym 1 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58)		

Tab. 112. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Qiu 2021b.

Qiu 2021b				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Duże badania RCT	Chorzy z cukrzycą typu 2, przewlekłą niewydolnością serca lub przewlekłą chorobą nerek	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna	<ul style="list-style-type: none"> złamania, cukrzycowa kwasica ketonowa, amputacja, infekcje dróg moczowych, infekcje narządów płciowych, ostre uszkodzenie nerek, ciężka hipoglikemia, nadmierna utrata płynów
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
PubMed i EMBASE z datą odcięcia do 25 września 2020 r.		8 badań RCTs, w tym DAPA-CKD, DAPA-HF i DECLARE-TIMI 58		

Tab. 113. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Salah 2021.

Salah 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCTs trwające ≥ 6 mies.	Chorzy z cukrzycą typu 2 oraz niezależnie od statusu T2DM, z niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek.	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, w porównaniu do placebo	<ul style="list-style-type: none"> • sercowo-naczyniowe • nerkowe • bezpieczeństwo
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
Medline, EMBASE, the Cochrane Library z datą odcięcia do 18 sierpnia 2020 r. (aktualizacja 24 września 2020).			8 badań, w tym DECLARE-TIMI 58, DAPA-HF i DAPA-CKD	

Tab. 114. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Toyama 2019.

Toyama 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
Przegląd systematyczny z metaanalizą	Badania RCT niezależnie od okresu obserwacji	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek, zdefiniowaną jako eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²	Inhibitory SGLT-2, w tym dapagliflozyna, w porównaniu z placebo lub aktywnym leczeniem	Bd
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 7 sierpnia 2018 r.			27 badań, w tym 3 włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych do niniejszego opracowania (DECLARE-TIMI 58, DERIVE, Kohan 2014)	

14.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 115. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.⁴³

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji?	2.1.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z wyszczególnieniem refundowanych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3 i 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.4	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Częściowo tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	3.1, 4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 6, 7	Ze względu na brak zidentyfikowanych refundowanych technologii medycznych, przeprowadzono porównanie z placebo.
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2, 7.1	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1, 7.1	Tak
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3, 7.1	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2, 7.1	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4, 7.1	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1, 7.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5, 7.1	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6, 7.1	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1, 7.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6, 7	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6, 7	Nie dotyczy (placebo było stosowane w połączeniu z terapią standardową, tj. ACE/ARB, statyny)
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (diagram QUOROM/PRISMA).	45
Rys. 2. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie DAPA-CKD (OR).	55
Rys. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie DAPA-CKD (RD).	56
Rys. 4. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR).	63
Rys. 5. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD).	64
Rys. 6. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (HR). ²²	64
Rys. 7. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV, analiza podgrup (HR). ²²	65
Rys. 8. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR).	66
Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD).	66
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR).	68
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD).	69
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR).	70
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD).	71
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR).	73
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD).	74
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR).	76
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD).	76
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (HR). ²²	77
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR).	78

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD).	78
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (HR). ²²	79
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (OR).	81
Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (RD).	82
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR).	83
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD).	84
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR). ²²	84
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny, analiza podgrup (HR).	85
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych z cukrzycą typu 2.	86
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (HR) u chorych bez cukrzycy typu 2.	86
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (HR*). ²²	87
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (OR).	88
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek (RD).	88
Rys. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek, analiza podgrup (HR).	89
Rys. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (OR).	91
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z regresją do ACR<300 mg/g (RD).	91
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥3000 mg/g (OR).	92
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Odsetek pacjentów z progresją do ACR ≥3000 mg/g (RD).	92
Rys. 38. Skumulowana częstość występowania regresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.	93
Rys. 39. Skumulowana częstość występowania progresji wskaźnika ACR w badaniu DAPA-CKD.	93
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie. ²²	95

Rys. 41. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do 2 tyg. („acute effect”) oraz od 2. tyg. do końca leczenia („chronic effect”) w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.	96
Rys. 42. Zmiana eGFR od wartości wyjściowych do końca leczenia w populacji całkowitej oraz podgrupach badania DAPA-CKD.	97
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR w czasie u chorych z cukrzycą typu 2 (A) i bez cukrzycy typu 2 (B). ²²	98
Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w populacji całkowitej oraz podgrupach chorych z badania DAPA-CKD.	99
Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zmiana ACR w czasie w populacji całkowitej (A), subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 (B) oraz w subpopulacji chorych bez cukrzycy typu 2 (C).....	100
Rys. 46. Zmiana skurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.	101
Rys. 47. Zmiana rozkurczowego ciśnienia krwi w czasie badania DAPA-CKD.....	101
Rys. 48. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	104
Rys. 49. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	105
Rys. 50. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	106
Rys. 51. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	106
Rys. 52. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	108
Rys. 53. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	109
Rys. 54. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	110
Rys. 55. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	110
Rys. 56. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	111
Rys. 57. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	112
Rys. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	113
Rys. 59. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	113
Rys. 60. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	114

Rys. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	114
Rys. 62. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	115
Rys. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	116
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (OR).	119
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia (RD).	119
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).	120
Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).	120
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (OR).	120
Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu (RD).	121
Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (OR).	121
Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania (RD).	121
Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (OR).	122
Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki (RD).	122
Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (OR).	123
Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem (RD).	123
Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR).	125
Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (RD).	126
Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (OR).	128
Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.1 (RD).	129
Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (OR).	130
Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA cz.2 (RD).	131

Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (OR).....	133
Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.1 (RD).....	134
Rys. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA VS PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (OR).	135
Rys. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane cz.2 (RD).....	136
Rys. 86. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (OR).	137
Rys. 87. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (RD).....	137
Rys. 88. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek (HR).	138
Rys. 89. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (OR) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²	142
Rys. 90. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (RD) w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ²	143
Rys. 91. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (OR).	165
Rys. 92. Złożony sercowo-nerkowy* i nerkowy** punkt końcowy oraz ich komponenty - badanie DECLARE-TIMI 58 (RD).	166
Rys. 93. Złożony „sercowo-nerkowy” punkt końcowy* - badanie DECLARE-TIMI 58 (HR)...	167
Rys. 94. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).....	170
Rys. 95. Regresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).....	171
Rys. 96. Progresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (OR).....	172
Rys. 97. Progresja wskaźnika ACR w badaniu DECLARE-TIMI 58 (RD).....	173
Rys. 98. Nowi pacjenci z ACR >15 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 15 mg/g.	174
Rys. 99. Nowi pacjenci z ACR ≥ 30 mg/g u chorych z wyjściowym ACR <30 mg/g.	175
Rys. 100. Nowi pacjenci z ACR >300 mg/g u chorych z wyjściowym ACR ≤ 300 mg/g.	176
Rys. 101. Zmiana wskaźnika ACR w czasie badania DECLARE-TIMI 58 u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73m ²	177
Rys. 102. Wyniki badania DECLARE-TIMI 58 w subpopulacjach chorych w zależności od początkowej funkcji nerek. ²⁸	178
Rys. 103. Krzywa Kaplana-Meiera dla złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN.	179
Rys. 104. Krzywa Kaplana-Meiera dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE: zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) w zależności od rodzaju leczenia (dapagliflozyna vs placebo) i liczby markerów PChN. ..	180

Rys. 105. Częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w grupie dapagliflozyny i placebo w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58.....	181
Rys. 106. Bezwzględna różnica ryzyka skuteczności dapagliflozyny vs placebo w częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w zależności od liczby markerów przewlekłej choroby nerek w badaniu DECLARE-TIMI 58.....	181
Rys. 107. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (OR).....	185
Rys. 108. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek (RD).	186
Rys. 109. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi pomiędzy wizytami (HR).	187
Rys. 110. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR. ³⁰	190
Rys. 111. Złożony nerkowy punkt końcowy w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR. ³⁰	190
Rys. 112. Zmiana eGFR w czasie w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR. ³⁰	191
Rys. 113. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.	193
Rys. 114. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.	193
Rys. 115. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana HbA1c.	196
Rys. 116. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana eGFR.	196
Rys. 117. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.....	197
Rys. 118. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana HbA1c.	201
Rys. 119. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA. Zmiana eGFR.	201
Rys. 120. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana proteinurii.....	204
Rys. 121. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana ACR.	204
Rys. 122. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA. Zmiana GFR.....	205

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	18
Tab. 2. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> . ^{2,3}	19
Tab. 3. Chorobowość i umieralność z powodu przewlekłej choroby nerek w 2017 r. oraz procentowa zmiana współczynników standaryzowanych względem wieku w latach 1990-2017 wg <i>Global Burden of Disease 2017</i>	20
Tab. 4. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 03.11.2021 r.	28
Tab. 5. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 03.11.2021 r.	29
Tab. 6. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 03.11.2021 r.	29
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa dapagliflozyny w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 03.11.2021 r.	29
Tab. 8. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do opracowania.	33
Tab. 9. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych oraz wyniki.	35
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	42
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	47
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	47
Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ¹⁸	48
Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ¹⁹	49
Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	49
Tab. 16. Charakterystyka pacjentów w badaniu DAPA-CKD (populacja całkowita).	50
Tab. 17. Charakterystyka subpopulacji pacjentów z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m ² w badaniu DAPA-CKD (dane nieopublikowane).	52
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badań włączonych do analizy.	53
Tab. 19. Przyczyny przerwania leczenia w badaniu DAPA-CKD.	55
Tab. 20. Przyczyny przerwania badania DAPA-CKD.	55
Tab. 21. Chorzy, którzy przerwali leczenie/badanie DAPA-CKD.	55
Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 03.11.2021 r.	57
Tab. 23. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 03.11.2021 r.	58
Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.	61
Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV.	63

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.....	65
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR....	66
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń.	67
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek.	67
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń.	70
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych.	70
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.....	71
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV.	71
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń.....	75
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych.	76
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń.	77
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF.....	78
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń.....	79
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.	80
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń.	83
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny.....	83
Tab. 42. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń.....	87
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.	88
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek - analiza liczby zdarzeń.	89
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Nagłe pogorszenie czynności nerek.	90
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR - analiza liczby zdarzeń.	94
Tab. 47. Roczna zmiana eGFR (ml/min/1,73 m ² na rok) w zależności od okresu obserwacji.	95

Tab. 48. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane.	103
Tab. 49. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	104
Tab. 50. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy: $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	105
Tab. 51. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	106
Tab. 52. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych lub CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	106
Tab. 53. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	107
Tab. 54. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Schyłkowa niewydolność nerek - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	109
Tab. 55. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	110
Tab. 56. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	111
Tab. 57. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	111
Tab. 58. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	112
Tab. 59. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	112
Tab. 60. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon niezależnie od przyczyny - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	113
Tab. 61. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	114
Tab. 62. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. $\geq 50\%$ redukcja eGFR, rozwinięcie ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	115
Tab. 63. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ² . .	115
Tab. 64. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zgon z przyczyn CV lub hospitalizacja z powodu HF - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	116
Tab. 65. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA.	117
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.	119

Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane.	120
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu.	120
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do zmiany dawkowania.	121
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do redukcji dawki.	122
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z leczeniem.	123
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania.	124
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorie wg MedDRA.	127
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.	132
Tab. 75. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek.	137
Tab. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane związane z ostrym uszkodzeniem nerek - analiza liczby zdarzeń.	138
Tab. 77. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA - subpopulacja chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ² - dane nieopublikowane.	140
Tab. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	141
Tab. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DAPA-CKD: DAPA vs PLA. Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania - analiza liczby zdarzeń w subpopulacji chorych z eGFR ≥ 25 i < 60 ml/min/1,73 m ²	143
Tab. 80. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz.1.	147
Tab. 81. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych, cz. 2.	149
Tab. 82. Ocena jakości badań pierwotnych opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ¹⁸	150
Tab. 83. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych wg Cochrane. ¹⁹	151
Tab. 84. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	153
Tab. 85. Charakterystyka pacjentów w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	156
Tab. 86. Zestawienie punktów końcowych w badaniach opisanych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	157
Tab. 87. Chorzy, którzy nie ukończyli badań włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych.	161

Tab. 88. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Złożone sercowo-nerkowe i nerkowe punkty końcowe oraz ich komponenty.	164
Tab. 89. Analiza skuteczności w badaniu DECLARE-TIMI 58: DAPA vs PLA. Regresja i progresja wskaźnika ACR.....	168
Tab. 90. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek.	184
Tab. 91. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF: DAPA vs PLA. Pogorszenie czynności nerek- analiza liczby zdarzeń.	187
Tab. 92. Analiza skuteczności w badaniu DAPA-HF w zależności od wyjściowego eGFR.	188
Tab. 93. Analiza skuteczności w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.	192
Tab. 94. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DELIGHT: DAPA vs PLA.	194
Tab. 95. Analiza skuteczności w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.	195
Tab. 96. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DERIVE: DAPA vs PLA.	198
Tab. 97. Analiza skuteczności w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.	199
Tab. 98. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Kohan 2014: DAPA 10 mg vs PLA.	202
Tab. 99. Analiza skuteczności w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.	203
Tab. 100. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DIAMOND: DAPA vs PLA.	205
Tab. 101. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.....	210
Tab. 102. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących dapagliflozynę.	211
Tab. 103. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	228
Tab. 104. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	231
Tab. 105. Spis badań włączonych do przeglądu.....	236
Tab. 106. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	241
Tab. 107. Krytyczna ocena badania DAPA-CKD.....	245
Tab. 108. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2021.	247
Tab. 109. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Lo 2018.	248
Tab. 110. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Menne 2019.	248
Tab. 111. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Qiu 2021a.	249
Tab. 112. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Qiu 2021b.	249
Tab. 113. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Salah 2021.....	250
Tab. 114. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Toyama 2019.	250
Tab. 115. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.	251

Bibliografia

- ¹ Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – dziesięć lat w teorii i praktyce. 2013. Forum Nefrologiczne, s. 63-70.
- ² Fraser S, Roderick P. Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. 2019. Nature Reviews Nephrology 15.
- ³ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zdrowe Dane. Przewlekła choroba nerek. Data publikacji: 30.06.2020. <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/raporty/przewlekla-choroba-nerek> [dostęp 09.11.2021 r.].
- ⁴ GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
- ⁵ Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. Nefron. Warszawa, grudzień 2018.
- ⁶ Rutkowski P, Rutkowski B. Podstawowe wiadomości na temat przewlekłej choroby nerek. <https://podyplomie.pl/wiedza/wielka-interna/1177,podstawowe-wiadomosci-na-temat-przewleklej-choroby-nerek> [dostęp 09.11.2021 r.]
- ⁷ MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce, Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swiadczen_nefrologicznych.pdf [dostęp 09.11.2021 r.]
- ⁸ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Forxiga. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 09.11.2021 r.]
- ⁹ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Jardiance. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 09.11.2021 r.]
- ¹⁰ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Invokana. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/invokana-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 09.11.2021 r.]
- ¹¹ KDIGO 2020. Diabetes in CKD. <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> [dostęp 09.11.2021 r.]
- ¹² Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial. J Am Soc Nephrol. 2018;29:2755-2769.
- ¹³ KDIGO. CKD Evaluation and Management. 2012. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp 09.11.2021 r.]
- ¹⁴ Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Clin Kidney J. 2018 Dec;11(6):749-761.
- ¹⁵ The Renal Association. Guideline on SGLT2 inhibitors and kidney disease. <https://renal.org/renal-association/news/clinical-practice-guidelines-committee-update> [dostęp 09.11.2021 r.]
- ¹⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
- ¹⁷ AOTMiT. AWA Ketosteril 2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Ketosteril (preparat podstawowych aminokwasów i ich α-keto- i α-hydroksy-analogów) we wskazaniu: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 26 września 2019 r.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/071/AWA/OT.4331.14.2019_Ketosteril_26.09.2019_BIP.pdf [dostęp 09.11.2021 r.]

¹⁸ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

¹⁹ Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.handbook.cochrane.org.

²⁰ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

²¹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

²² Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.

²³ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.

²⁴ Heerspink HJL, Stefánsson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Investigators. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Feb 1;35(2):274-282.

²⁵ Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurlyandskaya R, Stefánsson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021 Mar 31;42(13):1216-1227.

²⁶ Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefánsson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Oct 4:S2213-8587(21)00242-4.

²⁷ Stompór T. Inhibitory kotransporterów sodowo-glukozowego typu 2 jako leki nefroprotekcyjne w cukrzycowej chorobie nerek. Data publikacji: 09.09.2021. https://diabetologia.mp.pl/leki/leki_w_diabetologii/279162,sglt2-jako-leki-nefroprotekcyjne-w-cukrzycowej-chorobie-nerek [dostęp 19.10.2021 r.].

²⁸ Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357.

²⁹ McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

³⁰ Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, Heerspink HJL, Anand IS, Böhm M, Chopra V, de Boer RA, Desai AS, Ge J, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Shou M, Tereshchenko S, Verma S, Vinh PN, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Bengtsson O, Langkilde AM, Sjöstrand M, McMurray JJV. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):298-309.

- ³¹ Pollock C, Stefánsson B, Reyner D, Rossing P, Sjöström CD, Wheeler DC, Langkilde AM, Heerspink HJL. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (DELIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jun;7(6):429-441.
- ³² Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, Langkilde AM, Sjöström CD, Sartipy P; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Nov;20(11):2532-2540.
- ³³ 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 glycaemic control. *Kidney Int.* 2014 Apr;85(4):962-71.
- ³⁴ Cherney DZI, Dekkers CCJ, Barbour SJ, Cattran D, Abdul Gafor AH, Greasley PJ, Laverman GD, Lim SK, Di Tanna GL, Reich HN, Vervloet MG, Wong MG, Gansevoort RT, Heerspink HJL; DIAMOND investigators. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul;8(7):582-593.
- ³⁵ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. APPLICATION NUMBER: 202293Orig1s000. Summary Review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/202293Orig1s000SumR.pdf [dostęp 09.11.2021 r.].
- ³⁶ European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002322/WC500136025.pdf [dostęp: 09.11.2021 r.]
- ³⁷ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat. FORXIGA™ (dapagliflozyna) 5 mg - usunięcie wskazania do stosowania w cukrzycy typu 1. urpl.gov.pl/sites/default/files/Komunikat%20Forxiga%205%20mg%20%2029.10.2021.pdf [dostęp 09.11.2021 r.].
- ³⁸ European Medicines Agency (EMA). Forxiga (dapagliflozin) 5mg should no longer be used for the treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. https://www.ema.europa.eu/en/documents/dhpc/direct-healthcare-professional-communication-dhpc-forxiga-dapagliflozin-5mg-should-no-longer-be-used_en.pdf [dostęp 19.11.2021 r.].
- ³⁹ Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, Mazanowska O, Maziarska K, Więcek A. 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. *Forum Nefrologiczne* 2019, tom 12, nr 1, 51-64.
- ⁴⁰ Kanda E, Kashihara N, Matsushita K, Usui T, Okada H, Iseki K, Mikami K, Tanaka T, Wada T, Watada H, Ueki K, Nangaku M; Research Working Group for Establishing Guidelines for Clinical Evaluation of Chronic Kidney Disease. Guidelines for clinical evaluation of chronic kidney disease : AMED research on regulatory science of pharmaceuticals and medical devices. *Clin Exp Nephrol.* 2018 Dec;22(6):1446-1475.
- ⁴¹ Schievink B, Mol PG, Lambers Heerspink HJ. Surrogate endpoints in clinical trials of chronic kidney disease progression: moving from single to multiple risk marker response scores. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Nov;24(6):492-7.
- ⁴² Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp 09.11.2021 r.]
- ⁴³ Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.