

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

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	16
2 Problem zdrowotny	20
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	20
2.1.1 Klasyfikacja.....	20
2.1.2 Etiologia i patogeneza	22
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	23
2.1.4 Rozpoznawanie.....	38
2.1.5 Epidemiologia	46
2.1.6 Obciążenie chorobą	56
2.1.6.1 Jakość życia	57
2.1.6.2 Bezpośrednie koszty leczenia przewlekłej choroby nerek	58
2.1.6.3 Hospitalizacje	62
2.1.6.4 Leczenie nerkozastępcze	66
2.1.6.5 Przeszczep nerki	70
2.1.6.6 Koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek	72
2.1.6.7 Podsumowanie.....	75
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	78
2.2 Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	82
2.3 Wybór populacji docelowej.....	91
2.3.1 Liczebność populacji docelowej	92
3 Interwencja	95
3.1 Charakterystyka interwencji.....	95
3.1.1 Status rejestracyjny technologii	96
3.1.2 Przeciwwskazania.....	97
3.1.3 Przedawkowanie	97
3.1.4 Działania niepożądane	97
3.2 Status refundacyjny w Polsce	106
3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji	106
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny	107
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	109
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	118
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	119
4 Komparatory	122

4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	122
5	Efekty zdrowotne	123
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	126
6	Podsumowanie	127
7	Aneks	129
7.1	Refundowane technologie medyczne	129
	Spis rysunków	130
	Spis tabel	133
	Bibliografia	136

Wykaz skrótów i akronimów

ACE/ACEI	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>)
ACP	<i>American Collage of Physicians</i>
ACR/UACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
AER	ilość wydalonej albuminy w ciągu doby (ang. <i>albumin excretion rate</i>)
AHA	<i>American Heart Association</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
ASN	<i>American Society of Nephrology</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
DAPA	dapagliflozyna
eGFR	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
ESA	leki stymulujące erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agents</i>)
ESKD/ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>end stage kidney disease, end stage renal disease</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PChN	przewlekła choroba nerek (ang. <i>Chronic Kidney Disease, CKD</i>)
PER	ilość wydalonego białka w ciągu doby (ang. <i>protein excretion rate</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
PLA	placebo
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
█	█
SGLT-2i	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
UKKA	<i>United Kingdom Kidney Association</i>
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Społecznych

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Dapagliflozyna refundowana jest w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego PChN od 1 lipca 2022 r.¹ Wnioskowana populacja obejmuje chorych z albuminurią lub białkomoczem, utrzymując pozostałe zapisy wskazania refundacyjnego bez zmian - patrz tabela poniżej.

Tab. 1. Aktualne wskazanie refundacyjne vs wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Aktualne wskazanie refundacyjne (od 1 lipca 2022 r.) ¹	Wnioskowane wskazanie
Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <60 ml/min/1,73m², • albuminurią ≥200 mg/g oraz • leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. 	Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <60 ml/min/1,73m², • albuminurią lub białkomoczem oraz • leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie zmienia zatem dotychczasowy zapis „z albuminurią ≥200 mg/g” na zapis „z albuminurią lub białkomoczem”, czyli wprowadza możliwość pomiaru jakościowego albuminurii lub białkomoczu za pomocą testu paskowego typu dipstick bez konieczności pomiaru ilościowego albuminurii (oznaczenie wartości w mg/g, tzw. ACR lub UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu).

Według wytycznych KDIGO 2012 termin „albuminuria” z wnioskowanego wskazania oznacza wskaźnik albumina/kreatynina ACR ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol] lub AER ≥30 mg/d, co z kolei jest tożsame ze wskaźnikiem białko/kreatynina PCR ≥150 mg/g [≥15 mg/mmol] lub PER ≥150 mg/d oraz wynikiem testu paskowego do wykrywania białka (śląd do + lub więcej) i definiuje termin „białkomocz”. Negatywny wynik testu paskowego lub wartość ACR<30 mg/g lub PCR<150 mg/g oznaczają brak „albuminurii” lub „białkomoczu”. Tym samym termin „albuminuria lub białkomocz” obejmuje kategorie A2 i A3.¹²

Tab. 2. Zależność między albuminurią i białkomoczem wg KDIGO 2012.¹²

Wskaźnik/Kategoria	A1	A2	A3
AER, mg/24 godz.	<30	30-300	>300
PER, mg/24 godz.	<150	150-500	>500
ACR			
mg/g	<30	30-300	>300
mg/mmol	<3	3-30	>30

Wskaźnik/Kategoria	A1	A2	A3
PCR			
mg/g	<150	150-500	>500
mg/mmol	<15	15-50	>50
Test paskowy	ujemny lub ślad	ślad do +	+ lub więcej

AER - ilość wydalanej albuminy w ciągu doby; PER - ilość wydalonego białka w ciągu doby; ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; PCR - wskaźnik białko/kreatynina.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012 w ocenie białkomoczu należy postępować się następującymi oznaczeniami (kolejność zgodna z preferencją, we wszystkich przypadkach preferowana pierwsza ranna próbka moczu):

- 1) wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ACR)
- 2) wskaźnik białko/kreatynina w moczu (PCR)
- 3) test paskowy na obecność białka w moczu z automatycznym odczytem wyniku
- 4) test paskowy na obecność białka w moczu ze wzrokowym odczytem wyniku,

przy czym, wytyczne KDIGO 2012 wskazują na możliwość zastąpienia ilościowego badania albuminurii testem paskowym w przypadku utrudnionego dostępu do ilościowego pomiaru albuminurii.¹²

W związku z powyższym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego dodefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g (aktualne wskazanie refundacyjne obejmuje chorych z albuminurią ≥ 200 mg/g), a więc równocześnie z ułatwieniem preskrypcji wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.

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

Lekarze nefrologicy dotychczas w praktyce klinicznej w Polsce i na świecie bardzo rzadko wykonywali badanie albuminurii i jak pokazują doświadczenia innych krajów badanie to upowszechnia się bardzo powoli. Wśród uczestników badania DISCOVER CKD z dwoma wiarygodnymi pomiarami eGFR tylko 8,6% pacjentów miało wykonane ≥ 1 badanie UACR. Wyniki badania DISCOVER CKD wskazują, że UACR było zmierzone u 29% chorych zarejestrowanych w bazie UK CPRD, 5% chorych zarejestrowanych w bazie US LCED oraz 2% chorych zarejestrowanych w bazie US TriNetX w latach 2008-2018.^{2,38} Z kolei dane pochodzące z *Henry Ford Health System* (HFHS) w USA wskazują, że badania UACR nie wykonano u 47% chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i 52% chorych z eGFR 15-90 ml/min/1,73 m² (G2-G4) (dane za lata 2006-2016).^{3,4,5} Wyniki badania REVEAL-CKD wskazują na 2-4% częstość wykonywania UACR we Francji, brak danych o wykonywaniu UACR w Niemczech i we Włoszech, 5-15% w Japonii.³⁹

Ilościowy pomiar albuminurii (ACR, UACR) nie jest dostępny w podstawowym koszyku POZ i przez to nie jest wykonywany.⁶ Zgodnie z Zarządzeniem nr 124/2022/DSOZ z dnia 29 września 2022 r.⁷ od 1 października lekarze POZ będą mieli możliwość zlecenia badania albuminurii w ramach opieki koordynowanej. Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez NFZ wprowadzenie opieki koordynowanej w konkretnej przychodni POZ jest **dobrowolne**, wymaga złożenia wniosku do oddziału wojewódzkiego NFZ o rozszerzenie umowy o usługi związane z opieką koordynowaną i podpisania aneksu po przejściu pozytywnej weryfikacji. O braku obligatoryjności wejścia POZ do opieki koordynowanej mówi również Minister Zdrowia.⁸ Mając na uwadze powyższe, jak również

dotatkowe obowiązki dla POZ w związku z podpisaniem umowy, w tym konieczność dodatkowego raportowania do NFZ czy pozyskania nowej kadry można przypuszczać, że rozpowszechnienie opieki koordynowanej nad pacjentem POZ zajmie co najmniej kilka lat i nadal nie wszyscy pacjenci będą mogli skorzystać z najnowszej reformy. Dodatkowa bariera w wykorzystaniu wyników badania albuminurii w opiece koordynowanej na poziomie POZ polega na braku możliwości konsultacji wyników badania ACR z lekarzem nefrologiem. W związku z powyższym, **aby zapewnić równy dostęp wszystkim chorym do leczenia dapagliflozyną** niezbędne jest wprowadzenie zmian w treści aktualnego wskazania refundacyjnego tak, aby rozpoczęcie leczenia nie było uzależnione od poradni POZ, do której pacjent należy.

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

Powszechność stosowania dapagliflozyny w PChN z pewnością stanowi priorytet dla Ministerstwa Zdrowia - refundacja leku nastąpiła niespełna rok od rejestracji leku przez EMA - w celu ograniczenia śmiertelności ogólnej chorych z PChN, którzy w większości umierają niezdiagnozowani (tylko 5% [240 tys.] chorych zdiagnozowanych w Polsce spośród 4,5 mln) oraz ograniczenia przejścia na dializoterapię, na którą w Polsce wydawanych jest blisko 90% wszystkich kosztów leczenia pacjentów z PChN w Polsce (1,33 mld rocznie). Dapagliflozyna w PChN jest priorytetową terapią również ze względu na brak przez ostatnie 2 dekady przełomowej terapii w PChN, dlatego tak ważne jest ułatwienie jej stosowania poprzez wprowadzenie zapisu „albuminuria lub białkomocz”.

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min⁹ - w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m².

Tab. 3. Aktualne wskazanie refundacyjne (linia ciągła) i wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego (linia przerywana) dla dapagliflozyny względem ryzyka wystąpienia progresji i powikłań PChN wg kategorii GFR i ACR.

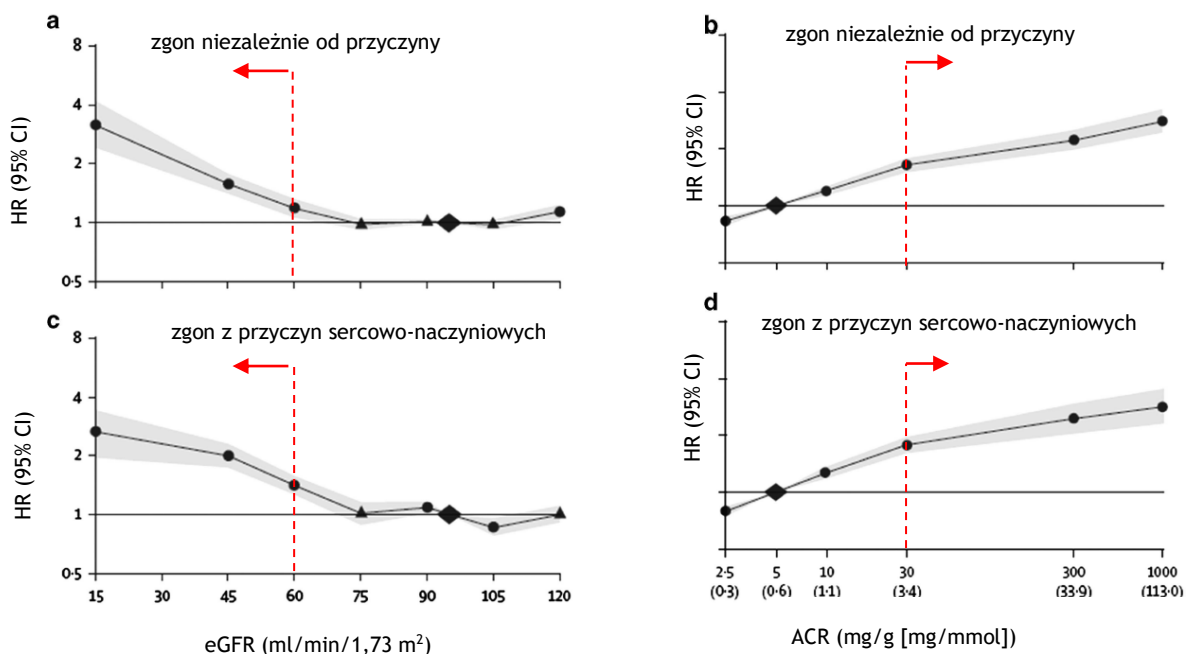
		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m ²		<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
G1	> 90			
G2	60-89			
G3a	45-59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	< 15			

Zielony - niskie ryzyko (jeśli nie ma innych markerów choroby nerek - brak PChN); żółty - umiarkowanie zwiększone ryzyko; pomarańczowy - wysokie ryzyko; czerwony - bardzo duże ryzyko.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja nadal **jest istotnie węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (tj. w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych - niezależnie od wartości eGFR i albuminurii),⁹ co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odnoszą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Ryzyko wystąpienia powikłań PChN jest wypadkową kategorii eGFR i ACR. Jak widać na poniższym rysunku wg KDIGO 2012 zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii (analizowane osobno) istotnie wpływają na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. **Wskaźniki eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością,**¹² a wdrożenie leczenia dapagliflozyną na tym etapie pozwoli na opóźnienie wejścia pacjenta w stadium ACR ≥300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest już bardzo wysokie.

Rys. 1. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.

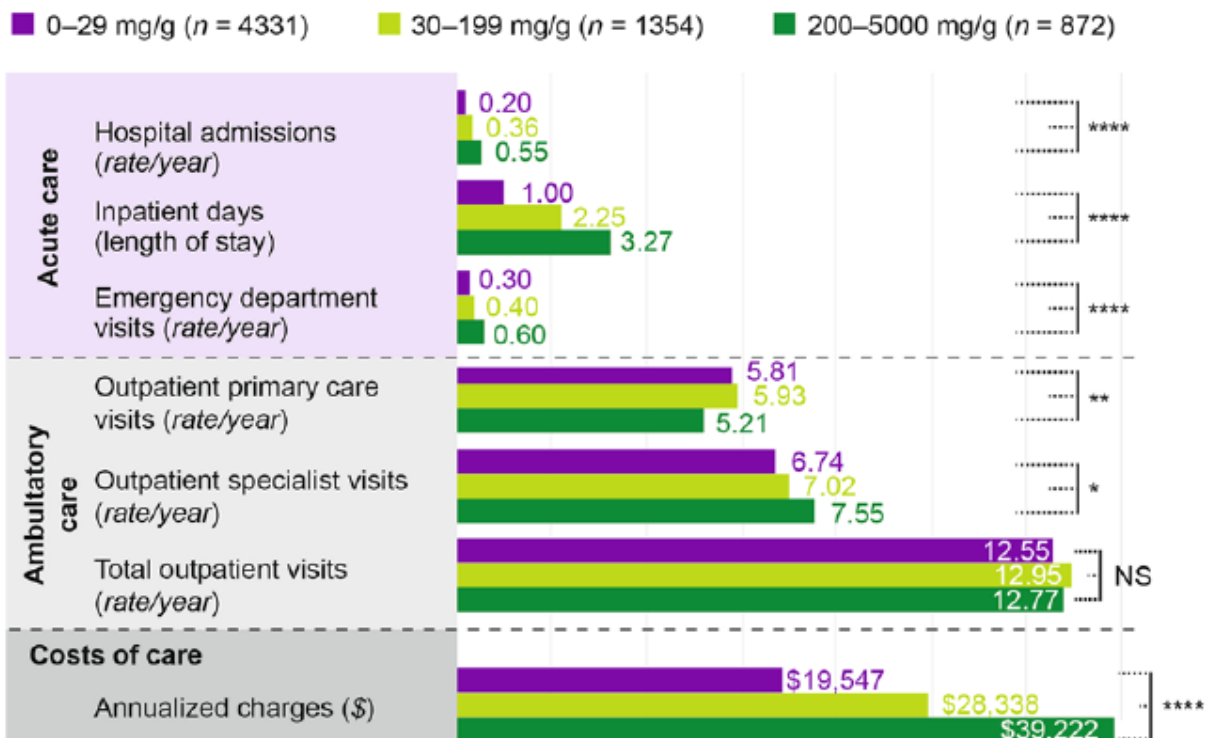


Zgodnie z wynikami badania DISCOVER-CKD ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń klinicznych, takich jak ≥50% redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych szczególnie rośnie u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i UACR ≥30 mg/g, a więc w populacji zgodnej z treścią wnioskowanego wskazania.³⁸

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

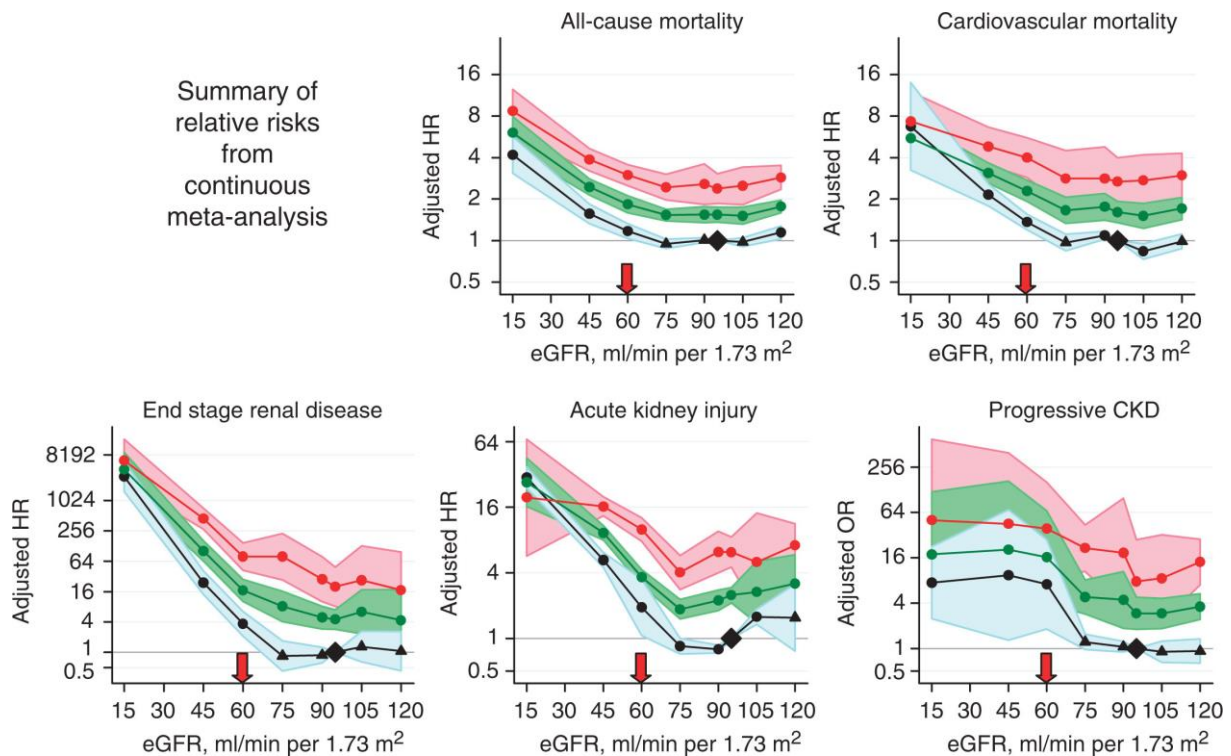
Rys. 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.³

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

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

Wyniki metaanalizy 45 kohort, obejmującej 1,5 mln uczestników³⁰, przedstawione w wytycznych KDIGO 2012^{12,31}, wskazują, że **największe ryzyko wystąpienia progresji PChN**, w tym zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek oraz ostrego uszkodzenia nerek, występuje u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g. Dodatkowo badanie wykazało, że **podwyższona albuminuria na poziomie 30-299 już zwiększa ryzyko zgonu, ESKD, AKI i progresji PChN na wszystkich poziomach eGFR**,^{30,31} jest to zatem ostatni moment, kiedy można podać dapagliflozynę prewencyjnie, przed przejściem do stadium ACR >300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny i z przyczyn sercowo-naczyniowych, ESKD, ostrego uszkodzenia nerek i progresji PChN jest kilkakrotnie wyższe.

Rys. 4. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.³⁰

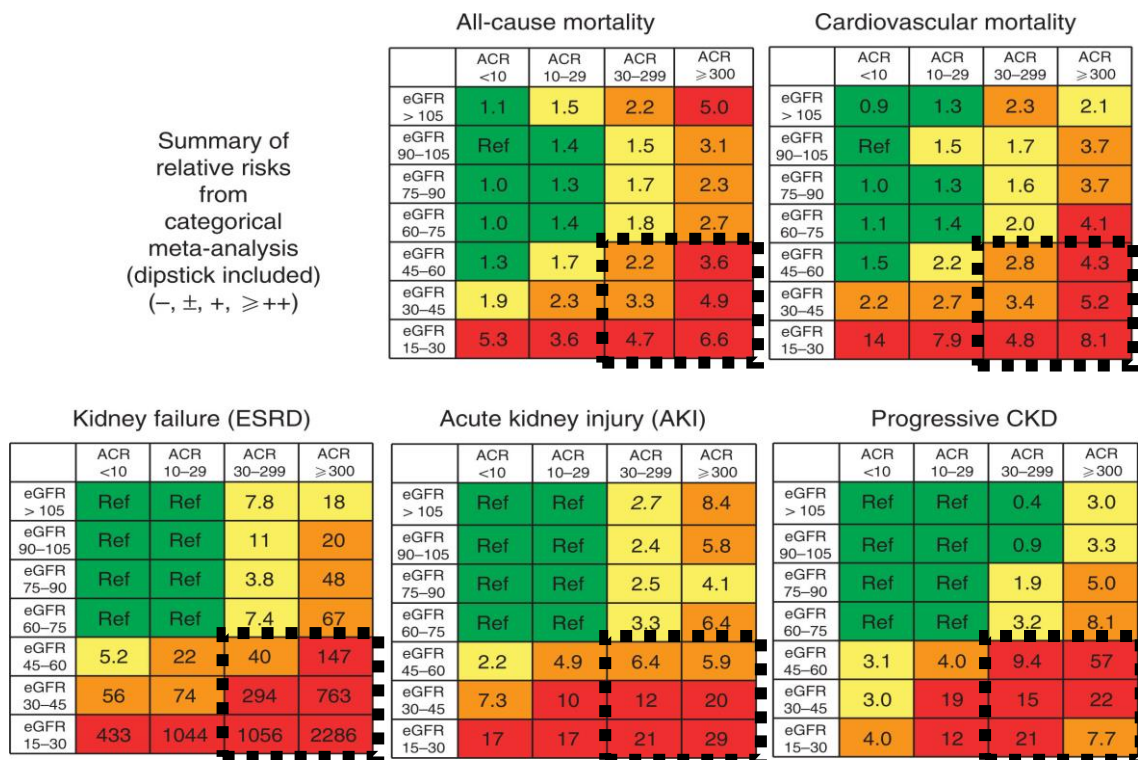


Kolor niebieski - UACR <30 mg/g lub ujemny wynik testu paskowego lub ślad, zielony - UACR 30-299 mg/g lub wynik testu paskowego 1+, czerwony - UACR ≥300 mg/g lub wynik testu paskowego ≥2+.

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

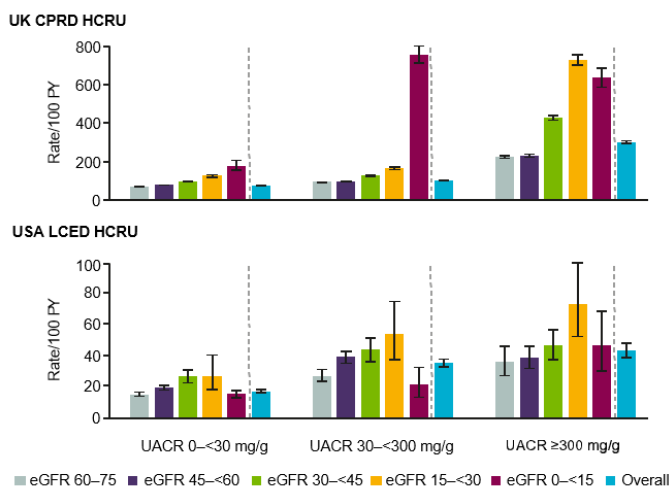
Na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wskazują również poniższe tabele. W niektórych przypadkach, np. zgonu niezależnie od przyczyny, **można zaobserwować liniowy wzrost śmiertelności wraz ze wzrostem albuminurii**. Ryzyko zgonu u chorych z eGFR >60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-299 mg/g jest w przybliżeniu takie samo jak u chorych z eGFR 30 ml/min/1,73 m² i normoalbuminurią, co wskazuje na **znaczny udział umiarkowanego wydalania albumin w zwiększeniu ryzyka zgonu**.^{30,31}

Rys. 5. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.^{30,31}



Analiza kohorty DISCOVER CKD z 2020 roku, obejmująca pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii, również wykazała wzrost zużycia zasobów medycznych wraz z progresją choroby, w tym hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Wskaźniki hospitalizacji rosły wraz ze wzrostem UACR i spadkiem eGFR. Istotny wzrost hospitalizacji można zauważyć już w grupie chorych z UACR 30-<300 mg/g.⁷⁷

Rys. 6. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.⁷⁷



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

Zdrowia (decyzja refundacyjna z 1 lipca 2022 r) za klinicznie ważną i opłacalną opcję terapeutyczną.

Z uwagi na **brak postępu w leczeniu PChN w ostatnich latach**, jak również zróżnicowane przyczyny powstawania przewlekłej choroby nerek i różne choroby współistniejące brak jest najnowszych ogólnych wytycznych dotyczących leczenia wszystkich chorych z przewlekłą chorobą nerek. Ogólne światowe wytyczne dotyczące leczenia PChN zostały opracowane przez KDIGO w 2012 roku.¹² W wytycznych tych nie uwzględniono inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, z powodu **późniejszej publikacji wyników badań dla flozyn w PChN**. Jedynie najnowsze wytyczne UKKA opublikowane pod koniec 2021 roku⁹⁶ zawierają dowody z badania klinicznego DAPA-CKD¹⁰, a tym samym **osobną rekomendację dla chorych z PChN bez cukrzycy**.⁹⁶ Niemniej, **inhibitory SGLT-2 zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 (KDIGO 2022⁹², ERA-EDTA 2019⁹³, ASN 2020⁹⁴, AHA 2020⁹⁵, NICE 2021¹⁰⁵)**. Oprócz wytycznych klinicznych, w ostatnim roku wydano kilka **pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania dapagliflozyny w leczeniu PChN**, w tym NICE.⁹⁷

W Polsce, w zależności od przyjętych współczynników epidemiologicznych, żyje ok. 4,5 mln chorych na PChN (zakres od 2,7 mln do 6,2 mln),¹¹ natomiast zgodnie z danymi NFZ liczba pacjentów z PChN w 2019 roku wyniosła 237,7 tys.¹ (210 tys. chorych bez schyłkowej niewydolności nerek)⁴³. Należy podkreślić, że **raportowana przez NFZ liczba chorych ze diagnozowaną chorobą stanowi ok. 5% ogólnej liczby chorych spełniających kryteria rozpoznania PChN (4,5 mln), co może świadczyć o zbyt późnym wykrywaniu choroby i leczeniu w Polsce tylko chorych w zaawansowanym stadium**. 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.¹⁵

Powyższe zależności obserwowane są nie tylko w Polsce -

Na niski poziom rozpoznania PChN we wczesnych stadiach wskazują również wyniki badania REVEAL-CKD przeprowadzonego na podstawie danych pacjentów w stadium 3 PChN pochodzących z 6 baz danych z Francji, Niemiec, Włoch, Japonii i USA (2 bazy) - odsetek chorych bez diagnozy u chorych z PChN w stadium 3 w latach 2015-2020 wynosił od 61,6% (USA) do 95,5% (Francja).³⁹

Ze względu na **ograniczone stosowanie badania UACR w praktyce klinicznej** doniesienia na temat rozpowszechnienia PChN w zależności od kategorii UACR wg KDIGO 2012 są nieliczne, dodatkowo zidentyfikowane dane dotyczą głównie kategorii UACR <30, 30-300, ≥300 mg/g. Jedynie na podstawie badań uwzględniających kryteria włączenia takie, jak w badaniu DAPA-CKD¹⁰ (ang. *DAPA-CKD like population*) możliwe było określenie rozpowszechnienia PChN zgodnie z rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego - na podstawie badania Olufade 2021 **UACR 30-199 mg/g występuje u 23,5% chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m²**.³ Z kolei dane z badania Stengel 2019

¹ Dane NFZ zawarte w AWA Forxiga z 2022 r. wskazują na 326 tys. chorych w 2019 roku i 290 tys. chorych w 2020 roku bez schyłkowej niewydolności nerek.⁵⁴

wskazują, że pacjenci z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i UACR 30-200 mg/g stanowią [REDACTED] wszystkich chorych z grupy G3-G4 (15-60 ml/min/1,73 m²).⁵⁶

Na podstawie wyników badań i opinii ekspertów klinicznych oraz danych NFZ, jako najbardziej wiarygodnych danych dotyczących liczby chorych z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek w Polsce, liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku oszacowano na poziomie ok. 40 tys. chorych, z czego [REDACTED]

Specyfika choroby, brak objawów w początkowym stadium i brak świadomości choroby powoduje, że leczeniem jest objęta tylko niewielka część chorych - chorych objawowych. Dane epidemiologiczne jako dane potencjalne, nie dają możliwości wiarygodnej oceny kosztów i konsekwencji choroby w kontekście decyzji refundacyjnych.

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

Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne dapagliflozyny, tj. jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia (ang. „*add-on*”) uznano, że odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 4. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² *, albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg**
Komparator (C)	Placebo**
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <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;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • zgon niezależnie od przyczyny; • nagłe pogorszenie czynności nerek; • regresja i progresja wskaźnika ACR; • zmiana eGFR; • zmiana wskaźnika ACR; • zmiana ciśnienia krwi. <p>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; • 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/min⁹, 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.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych dapagliflozyny (Forxiga®, DAPA) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Dapagliflozyna refundowana jest w części wskazania rejestracyjnego dotyczącego PChN od 1 lipca 2022 r.¹ Wnioskowana populacja obejmuje chorych z albuminurią lub białkomoczem, utrzymując pozostałe zapisy wskazania refundacyjnego bez zmian - patrz tabela poniżej

Tab. 5. Aktualne wskazanie refundacyjne vs wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Aktualne wskazanie refundacyjne (od 1 lipca 2022 r.) ¹	Wnioskowane wskazanie
Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <60 ml/min/1,73m², • albuminurią ≥ 200 mg/g oraz • leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. 	Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z <ul style="list-style-type: none"> • eGFR <60 ml/min/1,73m², • albuminurią lub białkomoczem oraz • leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

Wnioskowane wskazanie zmienia zatem dotychczasowy zapis „z albuminurią ≥ 200 mg/g” na zapis „z albuminurią lub białkomoczem”, czyli wprowadza możliwość pomiaru jakościowego albuminurii lub białkomoczu za pomocą testu paskowego typu dipstick bez konieczności pomiaru ilościowego albuminurii (oznaczenie wartości w mg/g, tzw. ACR lub UACR - wskaźnik albumina/kreatynina w moczu).

Według wytycznych KDIGO 2012¹² termin „albuminuria” z wnioskowanego wskazania oznacza wskaźnik albumina/kreatynina ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol] lub AER ≥ 30 mg/d, co z kolei jest tożsame ze wskaźnikiem białko/kreatynina PCR ≥ 150 mg/g [≥ 15 mg/mmol] lub PER ≥ 150 mg/d oraz wynikiem testu paskowego do wykrywania białka (śląd do + lub więcej) i definiuje termin „białkomocz”. Negatywny wynik testu paskowego lub wartość ACR < 30 mg/g lub PCR < 150 mg/g oznaczają brak „albuminurii” lub „białkomoczu”. Tym samym termin „albuminuria lub białkomocz” obejmuje kategorie A2 i A3.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012¹² w ocenie białkomoczu należy posługiwać się następującymi oznaczeniami (kolejność zgodna z preferencją, we wszystkich przypadkach preferowana pierwsza ranna próbka moczu):

- 1) wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ACR)
- 2) wskaźnik białko/kreatynina w moczu (PCR)
- 3) test paskowy na obecność białka w moczu z automatycznym odczytem wyniku

4) test paskowy na obecność białka w moczu ze wzrokowym odczytem wyniku, przy czym **wytyczne KDIGO 2012 wskazują na możliwość zastąpienia ilościowego badania albuminurii testem paskowym w przypadku utrudnionego dostępu do ilościowego pomiaru albuminurii.**¹²

W związku z powyższym, albuminurię obecną w zapisach wskazania refundacyjnego zdefiniowano jako wskaźnik albumina/kreatynina ≥ 30 mg/g (aktualne wskazanie refundacyjne obejmuje chorych z albuminurią ≥ 200 mg/g), a więc **równocześnie z ułatwieniem preskrypcji wnioskowane jest rozszerzenie populacji o chorych ze wskaźnikiem albumina/kreatynina 30-199 mg/g.**

Zmiana zapisu dotyczącego albuminurii podyktowana jest półrocznym doświadczeniem lekarzy nefrologów i lekarzy POZ pokazującym trudności preskrypcji dapagliflozyny we wskazaniu nefrologicznym ze względu na liczne ograniczenia związane z ilościowym oznaczaniem albuminurii (ACR, UACR). Lekarze nefrologowie dotychczas w praktyce klinicznej w Polsce i na świecie bardzo rzadko wykonywali to badanie i jak pokazują doświadczenia innych krajów badanie to upowszechnia się bardzo powoli.

Ilościowy pomiar albuminurii (ACR, UACR) nie jest dostępny w podstawowym koszyku POZ i przez to nie jest wykonywany.⁶ Zgodnie z Zarządzeniem nr 124/2022/DSOZ z dnia 29 września 2022 r.⁷ od 1 października lekarze POZ będą mieli możliwość zlecenia badania albuminurii w ramach opieki koordynowanej. Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez NFZ wprowadzenie opieki koordynowanej w konkretnej przychodni POZ jest **dobrowolne**, wymaga złożenia wniosku do oddziału wojewódzkiego NFZ o rozszerzenie umowy o usługi związane z opieką koordynowaną i podpisania aneksu po przejściu pozytywnej weryfikacji. O braku obligatoryjności wejścia POZ do opieki koordynowanej mówi również Minister Zdrowia.⁸ Mając na uwadze powyższe, jak również dodatkowe obowiązki dla POZ w związku z podpisaniem umowy, w tym konieczność dodatkowego raportowania do NFZ czy pozyskania nowej kadry można przypuszczać, że rozpowszechnienie opieki koordynowanej nad pacjentem POZ zajmie co najmniej kilka lat i nadal nie wszyscy pacjenci będą mogli skorzystać z najnowszej reformy. Dodatkowa bariera w wykorzystaniu wyników badania albuminurii w opiece koordynowanej na poziomie POZ polega na braku możliwości konsultacji wyników badania ACR z lekarzem nefrologiem. W związku z powyższym, **aby zapewnić równy dostęp wszystkim chorym do leczenia dapagliflozyną** niezbędne jest wprowadzenie zmian w treści aktualnego wskazania refundacyjnego tak, aby rozpoczęcie leczenia nie było uzależnione od poradni POZ, do której pacjent należy.

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

Powszechność stosowania dapagliflozyny w PChN z pewnością stanowi priorytet dla Ministerstwa Zdrowia - refundacja leku nastąpiła niespełna rok od rejestracji leku przez EMA - w celu ograniczenia śmiertelności ogólnej chorych z PChN, którzy w większości umierają niezdiagnozowani (tylko 5% [240 tys.] chorych zdiagnozowanych w Polsce spośród 4,5 mln) oraz ograniczenia przejścia na dializoterapię, na którą w Polsce wydawanych jest blisko 90% wszystkich kosztów leczenia pacjentów z PChN w Polsce (1,33 mld rocznie). Dapagliflozyna w PChN jest priorytetową terapią również ze względu na brak przez ostatnie 2 dekady przelomowej terapii w PChN, dlatego tak ważne jest ułatwienie jej stosowania poprzez wprowadzenie zapisu „albuminuria lub białkomocz”.

Należy zaznaczyć, że zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min⁹” - w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m².

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja nadal **jest istotnie węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (tj. w leczeniu przewlekłej choroby nerek u osób dorosłych - niezależnie od wartości eGFR i albuminurii),⁹ co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

Tab. 6. Aktualne wskazanie refundacyjne (linia ciągła) i wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego (linia przerywana) dla dapagliflozyny względem ryzyka wystąpienia progresji i powikłań PChN wg kategorii GFR oraz albuminurii.

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m ²		<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
G1	> 90			
G2	60-89			
G3a	45-59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	< 15			

Zielony: niskie ryzyko (jeśli nie ma innych markerów choroby nerek, brak PChN); Żółty: umiarkowanie zwiększone ryzyko; Pomarańczowy: wysokie ryzyko; Czerwone, bardzo duże ryzyko.

Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania dapagliflozyny w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)

- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Zgodnie z definicją KDIGO z 2012 roku przewlekła choroba nerek (PChN, ang. *Chronic Kidney Disease*, CKD) to nieprawidłowości budowy lub czynności nerek, utrzymujące się powyżej 3 miesięcy i wpływające na stan zdrowia pacjenta.¹²

Wpływ na zdrowie pacjenta w definicji przewlekłej choroby nerek ma zwracać uwagę na różnorodność nieprawidłowości budowy i czynności nerek, z których nie wszystkie mają znaczenie dla zdrowia. Kryterium czasowe jest konieczne do odróżnienia PChN od ostrego uszkodzenia nerek.¹³

W klasyfikacji ICD-10 przewlekła choroba nerek oznaczona jest kodami:

- N18 - Przewlekła niewydolność nerek;
- N18.0 - Schyłkowa niewydolność nerek;
- N18.8 - Inna przewlekła niewydolność nerek;
- N18.9 - Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona;
- N19 - Nieokreślona niewydolność nerek.^{14,15}

2.1.1 Klasyfikacja

W celu określenia zaawansowania PChN i związanego z nim ryzyka następstw klinicznych, takich jak postęp PChN, konieczność leczenia nerkozastępczego lub zdarzenia sercowo-naczyniowe, stosuje się kryteria wielkości współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR) oraz albuminurii.¹⁶

W poniższych tabelach przedstawiono kategorie eGFR oraz kategorie albuminurii. Niewielkie zmniejszenie GFR (G2) bez innych wskaźników uszkodzenia nerek nie oznacza PChN.¹³

Tab. 7. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek.^{13,17}

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m ²	Nazwa opisowa	Inne używane pojęcia
G1	≥90	prawidłowe lub zwiększone GFR	uszkodzenie nerek pod postacią albuminurii, białkomoczu, krwinkomoczu bądź uszkodzenie nerek widoczne w badaniach obrazowych
G2	60-89	niewielkie zmniejszenie GFR*	utajona niewydolność nerek
G3a	45-59	zmniejszenie GFR niewielkie do umiarkowanego	jawna wyrównana niewydolność nerek
G3b	30-44	zmniejszenie GFR umiarkowane do ciężkiego	

Kategoria GFR	GFR, ml/min/1,73 m ²	Nazwa opisowa	Inne używane pojęcia
G4	15-29	ciężkie zmniejszenie GFR	jawna niewyrównana niewydolność nerek
G5	<15	schyłkowa niewydolność nerek	mocznica

GFR - współczynnik przesączania kłębuszkowego; * w stosunku do wartości u młodych osób dorosłych.

Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” odnosi się do stadium G3-G5 PChN. Stadium G5 to schyłkowa niewydolność nerek lub mocznica.¹⁸

Tab. 8. Kategorie albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) zaawansowania przewlekłej choroby nerek.¹³

Kategoria	Utrata albuminy z moczem, mg/d	ACR	Nazwa opisowa
A1	<30	<30 mg/g (<3 mg/mmol)	albuminuria nieobecna lub łagodna
A2	30-300	30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	albuminuria umiarkowana* (dawniej „mikroalbuminuria”)
A3	>300	>300 mg/g (>30 mg/mmol)	albuminuria ciężka** (dawniej „makroalbuminuria”)

* w stosunku do młodych osób dorosłych; ** w tym zespół nerczycowy (utrata albuminy zwykle >2200 mg/d [ACR >2200 mg/g]); ACR - wskaźnik albumina/kreatynina.

Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012, w celu właściwej oceny ryzyka progresji PChN, kryteria GFR i albuminurii powinny być rozpatrywane łącznie (patrz Rys. 7 poniżej), co znalazło odzwierciedlenie w treści wnioskowanego wskazania.

Rys. 7. Kryteria GFR i albuminurii łącznie.

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m ²		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90			
G2	60-89			
G3a	45-59			
G3b	30-44			
G4	15-29			
G5	< 15			

Kolor zielony - małe ryzyko (choroba stabilna), żółty - ryzyko umiarkowane, pomarańczowy - ryzyko duże, czerwony i ciemnoczerwony - ryzyko bardzo duże.

2.1.2 Etiologia i patogeneza

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki. Dwie główne przyczyny przewlekłej choroby nerek to cukrzyca (nefropatia cukrzycowa) i nadciśnienie (nefropatia nadciśnieniowa).¹⁹ Do innych stanów, wpływających na nerki należy:

- kłębuszkowe zapalenie nerek;
- cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek) oraz wielotorbielowate zapalenie nerek;
- nefropatia niedokrwienne;
- zniekształcenia, pojawiające się w momencie rozwoju prenatalnego w tonie matki;
- toczeń rumieniowaty i inne choroby wpływające na system odpornościowy organizmu;
- zatory wywołane problemami takimi, jak kamienie nerkowe, guzy lub powiększona prostata u mężczyzn;
- wielokrotne infekcje dróg moczowych.^{18,19,22}

PChN rzadziej powodowana jest schorzeniami takimi jak: nefropatia zaporowa, układowe choroby tkanki łącznej, sarkoidoza, amyloidoza, szpiczak plazmocytowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, zespół Alporta, nefropatia HIV.¹⁸

W Polsce najczęstsze przyczyny wystąpienia przewlekłej choroby nerek to:

- pierwotne kłębuszkowe zapalenie nerek (26,4%);
- nefropatia cukrzycowa (19,2%);
- cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (16,5%);
- nefropatia nadciśnieniowa (8,9%);
- wielotorbielowatość nerek (8,9%);
- przyczyny inne i nieznane (9,13%).¹⁵

Większość przewlekłych chorób nerek może powodować stopniową utratę nefronów, co prowadzi do przeciążenia pozostałych, przede wszystkim z powodu hiperfiltracji. Początkowo kłębuszki ulegają przerostowi, następnie dochodzi do ich stwardnienia i włóknienia tkanki śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek.¹⁹ W miarę postępu przewlekłej niewydolności nerek gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, głównie drobno- i średnicząsteczkowe produkty przemiany białek. Zmniejsza się wytwarzanie przez nerki erytropoetyny, co wraz z innymi czynnikami (niedobór żelaza, utajona lub jawna utrata krwi, hamowanie czynności szpiku przez toksyny mocznicowe, skrócony okres przeżycia erytrocytów, niedobór kwasu foliowego i witaminy B12) prowadzi do niedokrwistości. Zmniejszona 1- α -hydroksylacja witaminy D w nerkach jest jedną z przyczyn hipokalcemii oraz wtórnej nadczynności przytarczyc. Nerki tracą zdolność utrzymywania prawidłowej wolemii, składu elektrolitowego i pH krwi. Wskutek upośledzenia wydalania sodu i wody przez nerki (upośledzenie natriurezy ciśnieniowej), nadmiernego uwalniania przez nerki substancji kurczących naczynia (angiotensyny II,

endoteliny 1), niedoboru czynników naczyniorozszerzających (m.in. NO, prostaglandyn), wzmożonej aktywności układu współczulnego, zaburzeń hormonalnych i metabolicznych oraz zwiększania się sztywności ścian dużych tętnic rozwija się nadciśnienie tętnicze, które występuje u >90% chorych ze znacznie upośledzoną czynnością wydalniczą nerek (odsetek ten maleje do 50% po rozpoczęciu hemodializ). Czynnikiem powodującym wzrost ciśnienia tętniczego jest też erytropoetyna stosowana w leczeniu niedokrwistości.¹⁸

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

U większości chorych nie występują żadne poważne objawy przewlekłej choroby nerek dopóki choroba ta nie rozwinie się do postaci zaawansowanej.²⁰

Choroba nerek we wczesnym etapie rozwoju nie powoduje objawów, ponieważ organizm zazwyczaj jest w stanie poradzić sobie ze znacznym osłabieniem czynności nerek. Choroba nerek jest często diagnozowana na tym etapie tylko wtedy, gdy w rutynowym badaniu innego stanu chorobowego (badanie krwi lub moczu) wykryje się możliwy problem. Jeśli choroba zostanie wykryta na wczesnym etapie, leki i regularne badania w celu monitorowania mogą pomóc powstrzymać jej rozwój.²⁰

Jeśli choroba nerek nie zostanie wykryta na wczesnym etapie rozwoju lub nasili się pomimo stosowanego leczenia, można zauważyć wiele objawów takich jak większe zmęczenie i mniej energii, problemy z koncentracją, nudności, wymioty, zmniejszony apetyt, problemy ze snem, nocne skurcze mięśni, opuchnięte stopy i kostki, obrzęki wokół oczu, szczególnie rano, suchą, swędzącą skórę, potrzebę częstego oddawania moczu, szczególnie w nocy, krew w moczu.^{20,21,22,23} W miarę postępu choroby pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów (patrz poniższa tabela).

Tab. 9. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę postępu PChN.¹⁸

Zaburzenia	Objawy
Objawy ogólne	Oslabienie, męczliwość, hipotermia, utrata łaknienia, obniżona odporność na zakażenia.
Objawy skórne	Bładość, suchość, barwa ziemistobrunatna, przedłużone krwawienie z ran i skłonność do powstawania podbiegnięć krwawych (objaw mocznicowej skazy krwotocznej), świąd (w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek), „szron mocznicowy” (wytrącanie się mocznika na skórze).
Zaburzenia w układzie krążenia	Nadciśnienie tętnicze, przerost lewej komory serca, niewydolność serca, zaburzenia rytmu, przyspieszona miażdżyca, zwapnienia naczyń, mocznicowe zapalenie osierdzia.
Zaburzenia w układzie oddechowym	Oddech kwasicy (Kussmaula), mocznicowe zapalenie opłucnej, przekrwienie i obrzęk płuc (tzw. płuco mocznicowe w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek).
Zaburzenia w układzie	Zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit, wrzód trawienny żołądka lub dwunastnicy, krwawienie z przewodu pokarmowego; w zaawansowanej

Zaburzenia	Objawy
pokarmowym	przewlekłej niewydolności nerek mocznicowy zapach z ust, nudności i wymioty, niedrożność porażenna, ostre zapalenie trzustki.
Zaburzenia czynności układu nerwowego i mięśni (występują w zaawansowanej przewlekłej niewydolności nerek)	Upośledzenie koncentracji i pamięci, ból głowy, nadmierna senność lub bezsenność, zaburzenia zachowania (np. apatia lub drażliwość), drgawki i śpiączka (objawy ciężkiej encefalopatii lub obrzęku mózgu), zespół niespokojnych nóg (uczucie dyskomfortu w stopach zmuszające do stałego wykonywania ruchów kończynami dolnymi), zanik głębokich odruchów ścięgnistych, osłabienie mięśni, drżenie grubofaliste, kurczenie pęczków mięśniowych i grup mięśni, przewlekła czkawka, porażenie nerwu strzałkowego, wiotkie porażenie czterokończynowe w najcięższej postaci neuropatii, sarkopenia (zmniejszenie masy i siły mięśni szkieletowych).
Zaburzenia czynności układu rozrodczego	Zaburzenia miesiączkowania (rzadkie miesiączkowanie, wtórny brak miesiączki), niepotność, zaburzenia czynności seksualnych (zmniejszenie popędu płciowego, impotencja).
Zespół zaburzeń mineralnych i kostnych związanych z PChN	Nieprawidłowości metabolizmu wapnia (hipo- lub hiperkalcemia), fosforu (hiperfosfatemia), niedobór aktywnej witaminy D i zaburzenia wydzielania PTH (wtórna lub trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc) prowadzą do zaburzeń metabolizmu kości (osteodystrofia nerkowa) oraz zwapnień naczyń lub innych tkanek miękkich. Osteodystrofia nerkowa to postępujące zaburzenia struktury kości w następstwie zbyt szybkiego (przyczyna - nadczynność przytarczyc) lub zbyt wolnego (tzw. adynamiczna choroba kości) metabolizmu kości, bądź w wyniku odkładania się w kościach B2-mikroglobuliny lub glinu; objawiają się bólem kości i stawów oraz samoistnymi złamaniami kości. Wapnienie guzowate jest szczególną postacią zwapnienia tkanek miękkich polegającą na odkładaniu się fosforanu wapnia w postaci makroskopowych guzowatych konglomeratów, najczęściej okołostawowo, czemu może towarzyszyć odczyn zapalny.
Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej	Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej wykrywane badaniami laboratoryjnymi.

Przebieg naturalny PChN zależy od wielu czynników, m.in. rodzaju choroby podstawowej, wyjściowego GFR, płci, wieku, masy ciała, stylu życia, stopnia edukacji pacjenta, skuteczności leczenia i występowania powikłań.¹⁹ GFR zmniejsza się na ogół o 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie, natomiast u chorych na cukrzycę niekiedy znacznie szybciej (do 12 ml/min/1,73 m²/rok). Rzadko postęp choroby jest gwałtowny i szybko prowadzi do schyłkowej niewydolności nerek. Zwykle jest stały u indywidualnego chorego i można go przewidzieć z dotychczasowego przebiegu zmniejszania się eGFR, gdyż jego nagłe przyspieszenie nasuwa podejrzenie odwracalnej przyczyny zaostrenia choroby.¹⁶

Czynniki związane z szybszym postępowaniem PChN obejmują:

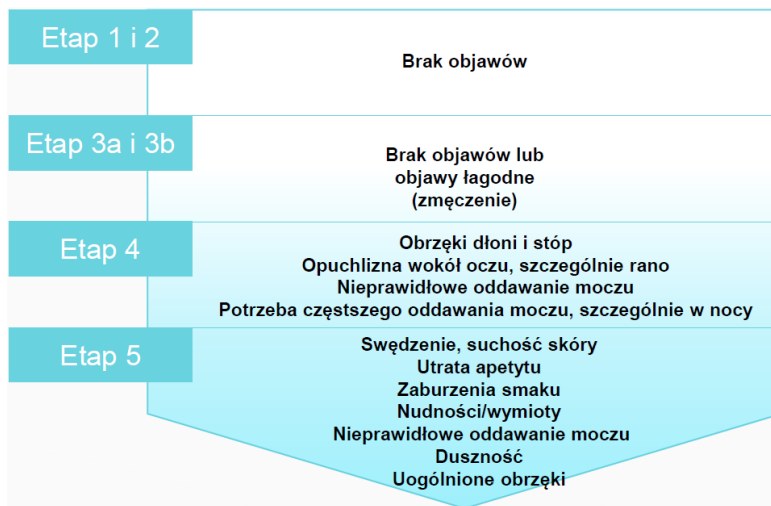
- niepoddające się modyfikacji: rodzaj choroby podstawowej, niskie wyjściowe GFR, płeć męska, starszy wiek;
- poddające się modyfikacji, niezależnie od rodzaju PChN: wielkość białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, palenie tytoniu, hiperlipidemia, niedokrwistość, kwasica nieoddechowa.¹⁶

Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN to: nakładające się ostre uszkodzenie nerek (AKI), odwodnienie (np. po leczeniu moczopędnym), leki nefrotoksyczne (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, inhibitory kalcyneuryny), przeszkoda w odpływie moczu, hipotensja (np. skutek przedawkowania leków przeciwnadciśnieniowych), nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami (np. martwicą brodawk nerkowych, ropniem nerki), zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych, zaostrzenie choroby podstawowej.^{16,18}

Postęp PChN można podzielić na 5 stadiów zaawansowania (w zależności od stadium GFR). Obraz kliniczny przewlekłej choroby nerek w zależności od stadium GFR wygląda następująco:

- **G1** (GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²): objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, kłębuszkowego zapalenia nerek, itd.); bardzo często występuje albuminuria 30-300 mg/d (dotychczas nazywana mikroalbuminurią); ciśnienie tętnicze może być podwyższone. Przede wszystkim trzeba ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.
- **G2** (GFR 60-89 ml/min/1,73 m²; wczesna PChN): stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy zwykle prawidłowe. Zdolność cewek nerkowych do zagęszczania moczu jest zmniejszona, co zwiększa podatność na odwodnienie. Może już występować retencja fosforanów i początek wtórnej nadczynności przytarczyc. U niektórych chorych z nefropatią cukrzycową i cewkowo-śródmiąższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.
- **G3** (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²; umiarkowana PChN): izostenuria, wielomocz, nykturia i zwiększone pragnienie, u >50% chorych nadciśnienie tętnicze. Zwiększone stężenia fosforanów (u części chorych) i produktów przemiany białek (mocznik, kreatynina, kwas moczowy) we krwi. U wielu chorych występuje niedokrwistość, u niektórych niesmak w ustach, utrata łaknienia i nudności.
- **G4** (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²; ciężka PChN): wyraźne nasilenie wcześniej występujących objawów, w tym upośledzone łaknienie, nudności i wymioty. Nadciśnienie tętnicze występuje u >80% chorych; u wielu z nich przerost lewej komory serca, a u niektórych objawy niewydolności serca. U większości chorych znaczna niedokrwistość, powodująca osłabienie i zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego, oraz kwasica nieoddechowa.
- **G5** (GFR <15 ml/min/1,73 m²; schyłkowa PChN [mocznica]): objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Zwykle konieczne leczenie nerkozastępcze.¹⁸

U większości chorych wyraźne objawy PChN pojawiają się zazwyczaj dopiero od stadium 4, tj. przy eGFR <30 ml/min/1,73m².¹²

Rys. 8. Typowe objawy PChN charakterystyczne dla danego stadium.²⁴

Niewielkie wahania GFR są powszechne i nie muszą wskazywać na progresję choroby. Progresję PChN definiuje się jako przejście do wyższej kategorii GFR i/lub ACR. Pewne zmniejszenie eGFR definiuje się jako przejście do wyższej kategorii GFR z towarzyszącym zmniejszeniem eGFR o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Szybką progresję definiuje się jako stałe zmniejszanie eGFR w tempie > 5 ml/min/1,73 m²/rok. Pewność oceny progresji rośnie wraz z częstotliwością oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy oraz z czasem obserwacji. U chorych z progresją PChN należy przeanalizować aktualnie stosowane leki, ustalić, czy przyczyna progresji jest odwracalna i rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty.^{12,13}

Powikłania

Postępująca PChN jest związana z większą częstością i intensywnością wystąpienia kilku powikłań, które wzajemnie na siebie oddziałują. Powikłania te przyczyniają się do wysokiej zachorowalności i śmiertelności oraz niskiej jakości życia. Niektóre z nich można łatwo zdefiniować i określić ilościowo (choroby układu krążenia, nadciśnienie, niedokrwistość, zaburzenia mineralne kości, przeciążenie objętościowe, zaburzenia elektrolitów i kwasowo-zasadowe) i mogą wymagać specjalnego podejścia do leczenia, np. przepisania leku stymulującego erytropoetynę czy leków korygujących anemię. Inne, gorzej zdefiniowane powikłania o mniej wyraźnej patogenezie, takie jak anoreksja, zmęczenie, kacheksja, świąd, nudności i dysfunkcja seksualna, mogą objawiać się jako złożone objawy często związane z zaawansowaną PChN.^{25,26}

Grupa robocza *International Society of Nephrology* zidentyfikowała następujące powikłania PChN jako istotne dla globalnego obciążenia stanu zdrowia:

1. **Powikłania sercowo-naczyniowe (CVD, ang. *cardiovascular disease*):** CVD jest wiodącą przyczyną śmiertelności pacjentów z PChN, a częstość występowania i obciążenie tym powikłaniem wzrasta wraz z pogorszeniem czynności nerek.
 - U chorych z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m², ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest zwiększone o 43%, a u osób z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² ryzyko wzrasta o 343%.^{12,59}
2. **Anemia:** powikłania anemii u pacjentów z PChN zostały dobrze scharakteryzowane i leczone w wielu częściach świata za pomocą żelaza i leków stymulujących

erytropoezę (ESA). Nie ustalono jednak optymalnych dawek ESA i żelaza podawanego pozajelitowo. Chociaż ESA może przynieść ulgę objawową, wpływ tych leków na przeżycie pozostaje niejasny i może zwiększać ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i nowotworu. Pełne spektrum działań niepożądanych ESA jest nieznane, a rola wysokiej hepacydyny w PChN pozostaje niewystarczająco zbadana.

- **Niedokrwistość wiąże się ze zwiększoną zachorowalnością, śmiertelnością i zużyciem zasobów opieki.**¹²

3. **Nadciśnienie tętnicze:** nadciśnienie pozostaje jednym z najbardziej szkodliwych powikłań PChN i uważa się, że przyczynia się do przyspieszenia postępującego pogarszania się funkcji nerek, chorób sercowo-naczyniowych (CVD) i związanej z tym śmiertelności.
4. **Zaburzenia mineralne kości związane z PChN:** zespół zaburzeń mineralnych i kostnych PChN został zdefiniowany w wytycznych *Kidney Disease Improving Global Outcome* i obejmuje tradycyjne mineralne nieprawidłowości biochemiczne, spektrum osteodystrofii nerek i zwapnienia tkanek miękkich. Przerost lewej komory serca może być przyczynowo związany z tymi nieprawidłowościami. Ta złożona grupa zaburzeń jest słabo poznana i pomimo znacznej liczby danych przedklinicznych, bardzo niewiele zmian zostało przełożonych na zastosowania kliniczne. Wysokie poziomy fosforanów we krwi, niedobór witaminy D i wtórna nadczynność przytarczyc mogą być obserwowane i leczone, chociaż prawdziwe korzyści z interwencji mających na celu poprawę tych nieprawidłowości nie zostały udowodnione.
5. **Retencja soli i wody:** W stadium 4 do 5 PChN i prawdopodobnie w stadium 3 PChN występuje utrata odporności zarówno przed nadmiarem sodu, jak i jego wyczerpaniem. W praktyce klinicznej zdecydowanie najpowszechniejszy jest nadmiar sodu z zatrzymaniem płynów, chociaż nie określono dokładnej częstości występowania. Podczas gdy objętość płynu zewnątrzkomórkowego może ulec zwiększeniu, równowaga sodowa wydaje się być stosunkowo dobrze utrzymana aż do schyłkowej niewydolności nerek. Nadmiar sodu i płynów przyczyniają się nie tylko do obrzęku, który może negatywnie wpływać na jakość życia, ale także nadciśnienia, a tym samym CVD (przerost lewej komory, który może skutkować dysfunkcją rozkurczową). Podstawą terapii jest przestrzeganie koncepcji prostej równowagi płynów (spożycie vs. wydatek), ograniczenie spożycia soli w diecie oraz stosowanie środków natriuretycznych (które mogą być mniej skuteczne w bardziej zaawansowanych stadiach PChN).
6. **Kwasica metaboliczna i zaburzenia elektrolitowe:** kwasica metaboliczna występuje często w PChN, gdy spożycie i wytwarzanie kwasu solnego przekracza wydzielanie kwasu nerkowego. We wczesnych stadiach może objawiać się „nadkwaśnieniem po podaniu normalnych wodorowęglanów”, stanem dodatniej równowagi kwasowej bez niskiego stężenia wodorowęglanów w osoczu, spowodowanym buforowaniem i adaptacją nerek. Leczenie alkaliami jest skuteczne, ale ograniczone przez obowiązkowe ładunki sodu i/lub potasu.

Przewlekła kwasica metaboliczna przyczynia się do katabolizmu mięśni szkieletowych, niewrażliwości na hormony endokrynologiczne i chorób kości i może przyspieszyć progresję PChN.

- **Podwyższone stężenie potasu jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zgonów sercowo-naczyniowych.**²⁶

7. **Objawy mocznicy:** zespół mocznicy obejmuje szereg objawów: anoreksję, zmęczenie, kacheksję, świąd, nudności, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia snu i zaburzenia seksualne. Świąd występuje często i może niekorzystnie wpływać na jakość życia. Przyczyny są słabo poznane, ale prawdopodobnie obejmują nagromadzenie określonych toksyn mocznicowych w skórze. Odróżnienie świądu mocznicowego od swędzenia wywołanego innymi schorzeniami jest ważne, ponieważ postępowanie może być inne.²⁵

Wyniki dużego obserwacyjnego badania DISCOVER CKD wskazują na zwiększoną częstość występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych ze strony różnych narządów wraz ze spadkiem eGFR i wzrostem UACR, takich jak $\geq 50\%$ redukcja eGFR, niewydolność nerek, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, zawał serca, zgon niezależnie od przyczyny, zgon z powodów sercowo-naczyniowych - patrz ryciny poniżej.³⁸ Ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń szczególnie rośnie od poziomu eGFR 60 ml/min/1,73 m² i UACR 30 mg/g, co jest zgodne z treścią wnioskowanego wskazania.

Rys. 9. Częstość występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat w zależności od kategorii eGFR i UACR w badaniu DISCOVER CKD, cz. 1.³⁸

≥50% eGFR decline	UACR (mg/g)	CPRD			LCED			TriNetX		
		0-<30	30-<300	≥300	0-<30	30-<300	≥300	0-<30	30-<300	≥300
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	60-75	0.13 (0.10-0.15)	0.53 (0.43-0.66)	2.82 (2.14-3.65)	0.10 (0.04-0.19)	0.33 (0.11-0.77)	2.67 (1.07-5.50)	0.22 (0.16-0.30)	0.81 (0.61-1.07)	3.20 (2.40-4.19)
	45-<60	0.13 (0.10-0.17)	0.49 (0.37-0.64)	1.61 (1.04-2.38)	0.10 (0.02-0.31)	0.58 (0.19-1.36)	2.83 (1.14-5.83)	0.27 (0.17-0.40)	0.79 (0.54-1.12)	4.38 (3.30-5.70)
	30-<45	0.11 (0.05-0.21)	0.50 (0.30-0.79)	2.53 (1.54-3.90)	NA	NA	4.64 (2.00-9.14)	0.45 (0.23-0.79)	1.34 (0.89-1.94)	5.79 (4.42-7.46)
	15-<30	0.43 (0.12-1.11)	NA	3.24 (1.55-5.96)	NA	NA	4.51 (0.93-13.17)	1.28 (0.51-2.63)	0.46 (0.09-1.34)	7.82 (5.75-10.40)
	0-<15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4.15 (1.67-8.55)
Kidney failure	60-75	0.00 (0.00-0.01)	0.02 (0.01-0.06)	0.85 (0.50-1.34)	0.04 (0.01-0.11)	NA	NA	0.03 (0.01-0.07)	0.22 (0.12-0.37)	0.76 (0.40-1.29)
	45-<60	0.02 (0.01-0.04)	0.10 (0.05-0.18)	1.02 (0.58-1.65)	0.10 (0.02-0.31)	NA	1.97 (0.64-4.60)	0.05 (0.01-0.12)	0.23 (0.10-0.43)	1.69 (1.06-2.56)
	30-<45	0.07 (0.02-0.15)	0.19 (0.08-0.40)	2.89 (1.83-4.33)	NA	NA	3.33 (1.22-7.24)	0.37 (0.18-0.69)	1.05 (0.66-1.59)	3.86 (2.77-5.24)
	15-<30	1.44 (0.77-2.47)	2.25 (1.36-3.52)	10.39 (6.96-14.92)	NA	4.82 (0.99-14.07)	18.07 (9.02-32.34)	3.39 (2.01-5.35)	1.89 (0.98-3.31)	16.63 (13.39-20.42)
	0-<15	6.55 (1.78-16.77)	20.91 (12.39-33.04)	38.42 (21.96-62.40)	NA	NA	NA	6.34 (3.04-11.65)	15.46 (10.00-22.82)	58.58 (44.13-76.25)
hHF	60-75	0.28 (0.24-0.32)	0.76 (0.63-0.91)	1.10 (0.69-1.64)	0.27 (0.17-0.40)	1.07 (0.61-1.74)	3.07 (1.33-6.05)	1.58 (1.41-1.77)	3.54 (3.08-4.05)	5.01 (3.97-6.25)
	45-<60	0.37 (0.32-0.44)	0.74 (0.58-0.92)	1.43 (0.90-2.16)	0.35 (0.17-0.65)	1.55 (0.83-2.65)	NA	2.04 (1.74-2.36)	4.38 (3.73-5.12)	5.69 (4.42-7.21)
	30-<45	0.78 (0.61-0.99)	1.54 (1.16-2.01)	1.26 (0.60-2.31)	NA	2.40 (0.97-4.95)	2.26 (0.62-5.79)	3.56 (2.87-4.38)	7.56 (6.36-8.91)	11.62 (9.53-14.04)
	15-<30	2.22 (1.35-3.42)	1.42 (0.73-2.47)	1.91 (0.70-4.15)	2.87 (0.59-8.38)	7.28 (1.98-18.64)	4.77 (0.98-13.93)	7.04 (4.93-9.74)	13.54 (10.61-17.02)	13.44 (10.57-16.85)
	0-<15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.94 (1.58-8.12)	4.06 (1.75-8.00)	11.78 (6.98-18.62)
Stroke	60-75	0.76 (0.70-0.82)	1.05 (0.90-1.23)	1.94 (1.39-2.64)	5.36 (4.85-5.91)	8.90 (7.35-10.68)	10.80 (6.92-16.07)	3.82 (3.54-4.11)	5.31 (4.73-5.95)	4.77 (3.76-5.98)
	45-<60	0.95 (0.86-1.05)	1.29 (1.08-1.53)	1.55 (1.00-2.31)	6.94 (5.95-8.05)	11.09 (8.78-13.82)	11.70 (7.49-17.40)	5.12 (4.63-5.64)	6.23 (5.43-7.11)	7.57 (6.06-9.35)
	30-<45	1.62 (1.36-1.91)	1.79 (1.38-2.29)	2.04 (1.16-3.31)	9.78 (7.19-13.01)	14.43 (10.00-20.17)	10.83 (6.19-17.59)	5.98 (5.04-7.05)	8.36 (7.09-9.80)	7.76 (6.09-9.74)
	15-<30	2.32 (1.44-3.54)	1.78 (1.00-2.94)	2.22 (0.89-4.58)	11.78 (5.65-21.67)	10.68 (3.92-23.25)	15.37 (6.63-30.28)	6.98 (4.83-9.75)	9.86 (7.41-12.87)	6.55 (4.64-9.00)
	0-<15	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.24 (0.61-5.74)	5.61 (2.80-10.04)	6.74 (3.36-12.06)

Rys. 10. Częstość występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat w zależności od kategorii eGFR i UACR w badaniu DISCOVER CKD, cz. 2.³⁸

MI	UACR (mg/g)	CPRD			LCED			TriNetX		
		0<-30	30<-300	≥300	0<-30	30<-300	≥300	0<-30	30<-300	≥300
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	60-75	1.22 (1.15-1.30)	1.79 (1.59-2.01)	2.04 (1.47-2.76)	2.33 (2.01-2.70)	3.85 (2.90-5.01)	7.61 (4.58-11.89)	2.23 (2.02-2.45)	3.75 (3.27-4.28)	4.21 (3.27-5.34)
	45<-60	1.21 (1.11-1.32)	1.57 (1.34-1.84)	2.80 (2.01-3.78)	2.95 (2.34-3.67)	6.05 (4.45-8.05)	4.20 (2.02-7.73)	2.64 (2.30-3.01)	4.08 (3.45-4.79)	5.42 (4.17-6.92)
	30<-45	1.76 (1.50-2.07)	1.79 (1.38-2.29)	2.17 (1.26-3.47)	5.13 (3.41-7.41)	6.39 (3.79-10.10)	5.36 (2.45-10.18)	3.69 (2.98-4.53)	6.12 (5.06-7.35)	6.75 (5.23-8.58)
	15<-30	3.03 (1.99-4.40)	2.93 (1.87-4.35)	2.26 (0.91-4.66)	5.96 (2.19-12.97)	NA	4.70 (0.97-13.73)	5.72 (3.83-8.22)	6.46 (4.57-8.87)	9.01 (6.73-11.81)
	0<-15	NA	5.04 (1.85-10.96)	NA	NA	NA	NA	1.64 (0.34-4.81)	2.97 (1.09-6.45)	6.80 (3.40-12.17)
All-cause mortality	UACR (mg/g)	0<-30	30<-300	≥300	0<-30	30<-300	≥300	0<-30	30<-300	≥300
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	60-75	0.88 (0.82-0.95)	1.87 (1.67-2.10)	3.00 (2.31-3.83)	NA	NA	NA	0.77 (0.65-0.90)	1.26 (1.00-1.57)	1.64 (1.09-2.37)
	45<-60	1.51 (1.40-1.64)	3.05 (2.73-3.41)	3.60 (2.73-4.67)	NA	NA	NA	0.86 (0.68-1.08)	1.97 (1.56-2.47)	1.93 (1.25-2.85)
	30<-45	3.38 (3.01-3.79)	5.63 (4.89-6.46)	4.82 (3.43-6.59)	NA	NA	NA	1.05 (0.70-1.52)	2.36 (1.75-3.12)	2.30 (1.49-3.40)
	15<-30	7.33 (5.69-9.29)	9.65 (7.69-11.96)	8.79 (5.84-12.71)	NA	NA	NA	3.10 (1.80-4.96)	3.31 (2.05-5.07)	2.95 (1.78-4.61)
	0<-15	3.97 (0.82-11.60)	10.28 (5.47-17.57)	NA	NA	NA	NA	1.65 (0.34-4.82)	2.37 (0.77-5.54)	4.67 (2.02-9.21)
CV mortality	UACR (mg/g)	0<-30	30<-300	≥300	0<-30	30<-300	≥300	0<-30	30<-300	≥300
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	60-75	0.21 (0.18-0.24)	0.51 (0.40-0.63)	0.70 (0.39-1.16)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	45<-60	0.31 (0.26-0.37)	0.60 (0.46-0.77)	1.26 (0.77-1.95)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	30<-45	0.90 (0.71-1.12)	1.16 (0.84-1.57)	0.99 (0.43-1.95)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	15<-30	1.51 (0.82-2.53)	1.51 (0.80-2.58)	1.57 (0.51-3.66)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	0<-15	NA	2.37 (0.49-6.93)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia.^{19,18}

Rokowanie

Rokowanie w PChN zależy od postępu choroby będącej przyczyną uszkodzenia nerek, występowania czynników przyspieszających postęp PChN lub powodujących zaostrzenie niewydolności nerek oraz wdrożenia postępowania mającego na celu spowolnienie postępu PChN.¹⁹

Zgodnie z wytycznymi KDIGO z 2012 roku w ocenie rokowania (przewidywaniu następstw PChN) należy uwzględnić przyczynę PChN, kategorię GFR, kategorię albuminurii oraz inne czynniki ryzyka i choroby współistniejące. W populacji chorych na PChN wyodrębnia się kategorie ryzyka na podstawie kategorii GFR i kategorii albuminurii o podobnym ryzyku względnym następstw PChN. Ryzyka związane z kategoriami GFR i albuminurii są w dużej mierze od siebie niezależne. Dlatego sama kategoria GFR, jak również sama kategoria albuminurii, nie pozwalają w pełni określić rokowania u chorego na PChN.^{12,13}

U chorych na PChN należy oceniać GFR i albuminurię przynajmniej raz w roku, a częściej u chorych obciążonych większym ryzykiem progresji i/lub jeśli wynik oceny będzie miał wpływ na decyzje terapeutyczne.^{12,13}

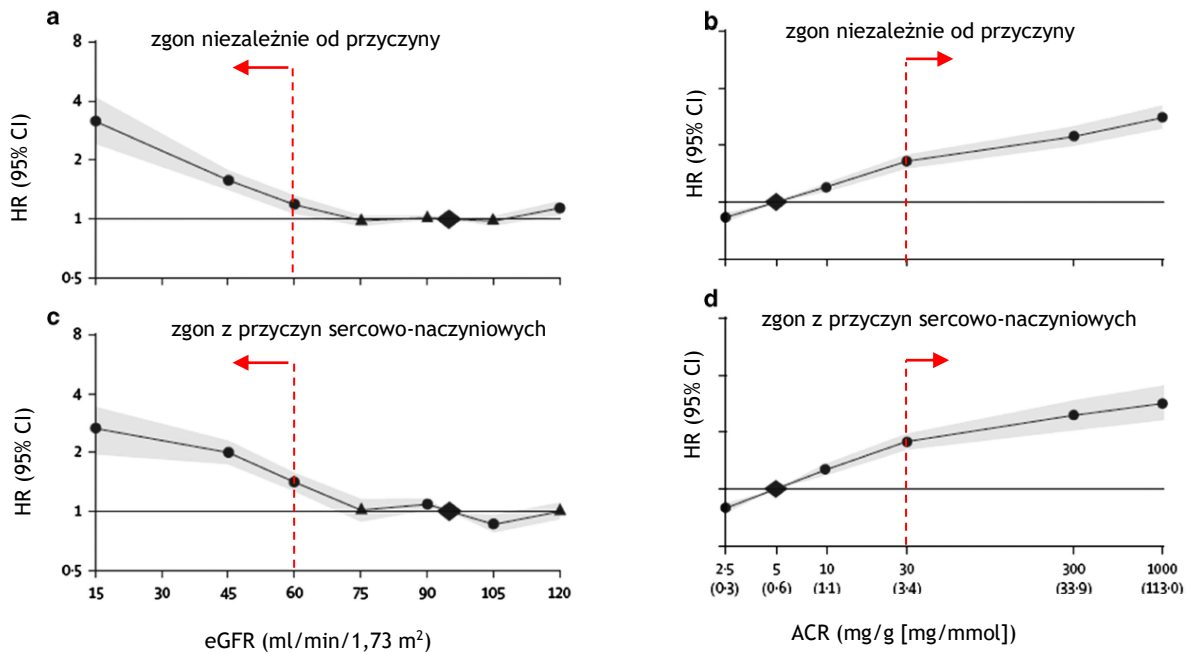
Tab. 10. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii.^{12,13}

		A1	A2	A3
GFR ml/min/1,73m ²		<30 mg/d	30-300 mg/d	>300 mg/d
G1	> 90	1, jeśli PChN	1	2
G2	60-89	1, jeśli PChN	1	2
G3a	45-59	1	2	3
G3b	30-44	2	3	3
G4	15-29	3	3	4+
G5	< 15	4+	4+	4+

Kolor zielony - małe ryzyko (choroba stabilna), żółty - ryzyko umiarkowane, pomarańczowy - ryzyko duże, czerwony i ciemnoczerwony - ryzyko bardzo duże. Liczby w kratkach wskazują zalecaną przez ekspertów częstość oceny kontrolnej w ciągu roku, niemniej w każdym indywidualnym przypadku należy brać pod uwagę choroby współistniejące oraz stan chorego, a także prawdopodobieństwo, że ewentualne stwierdzenie zmiany stanu chorego wpłynie na postępowanie lecznicze.

Zgodnie z wytycznymi wg KDIGO 2012 zarówno spadek eGFR, jak i wzrost albuminurii (analizowane osobno) istotnie wpływa na ryzyko wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny oraz zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych - wskaźniki eGFR<60 ml/min/1,73 m² oraz ACR ≥30 mg/g wyraźnie korelują ze zwiększoną śmiertelnością, a wdrożenie leczenia dapagliflozyną na tym etapie pozwoli na opóźnienie wejścia pacjenta w stadium ACR ≥300 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia zgonów niezależnie od przyczyny oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych jest już bardzo wysokie.

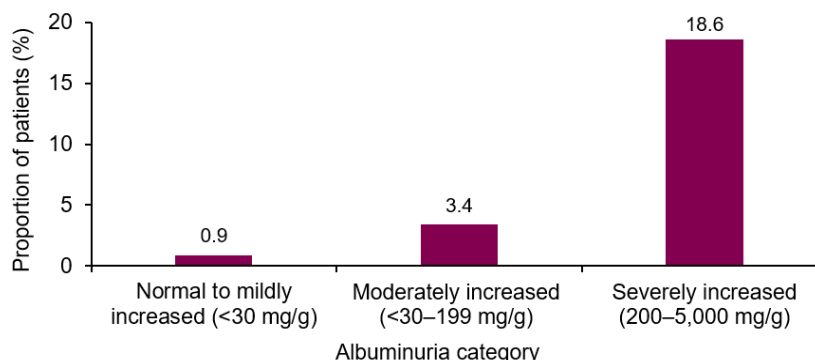
Rys. 11. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.



Czynniki ryzyka szybkiej progresji są podobne do czynników związanych z ogólnymi niekorzystnymi czynnikami nerkowymi, takimi jak albuminuria i wysokie ciśnienie krwi. W dwóch badaniach przeprowadzonych odpowiednio w USA i Niemczech, pacjenci, u których wystąpiła szczególnie szybka progresja, na ogół mieli zwiększoną albuminurię i skurczowe ciśnienie krwi niż pacjenci wolni/bez progresji, przy czym badanie w USA donosiło również o dodatkowych czynnikach ryzyka szybkiej progresji, w tym niewydolności serca i niedokrwistości.^{27,28}

Analiza 6557 pacjentów z PChN z 2019 r. ujętych w *Henry Ford Health System* wykazała zwiększone ryzyko progresji wraz ze zwiększoną albuminurią. Jak widać na poniższym wykresie już u pacjentów z UACR <30-199 mg/g w ciągu 5 kolejnych lat może rozwinąć się schyłkowa niewydolność nerek (3,4%), co uzasadnia wczesne rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną w celu opóźnienia progresji choroby do poziomu UACR \geq 200 mg/g, kiedy następuje skokowy wzrost ryzyka wystąpienia ESKD (18,6%).²⁹ Rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną w stadium zgodnym z rozszerzeniem aktualnego wskazania refundacyjnego (ACR 30-199 mg/g) ma więc na celu opóźnienie przejścia do bardziej zaawansowanego stadium (ACR \geq 200 mg/g).

Rys. 12. Pacjenci z PChN, u których nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 5 lat, stratyfikacja według kategorii albuminurii.³



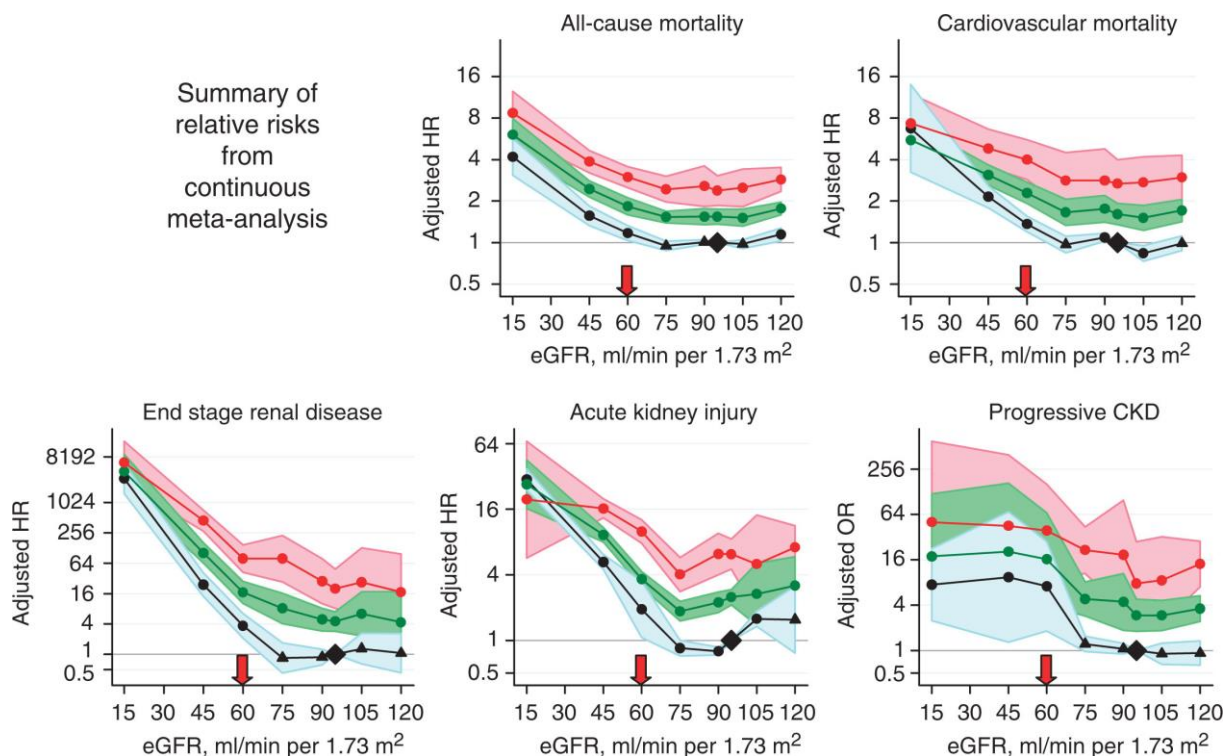
W tej samej analizie wykazano zwiększone ryzyko progresji PChN oraz wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów wraz ze zwiększoną albuminurią, co uzasadnia wczesne rozpoczęcie leczenia dapagliflozyną w celu opóźnienia progresji choroby do poziomu UACR ≥ 200 mg/g, kiedy ryzyko wystąpienia ESKD, zdarzeń CV lub zgonu jest kilkukrotnie wyższe.³

Rys. 13. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.³



Wyniki metaanalizy 45 kohort, w tym >1,5 mln uczestników z populacji ogólnej, grupy wysokiego ryzyka rozwoju PChN (z powodu nadciśnienia, cukrzycy, CVD lub choroby nerek w wywiadzie) i populacji PChN wskazują, że ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN wzrasta wraz ze spadkiem eGFR i wzrostem albuminurii. Badanie wykazało, że **podwyższona albuminuria na poziomie 30-299 już zwiększa ryzyko zgonu, ESKD, AKI i progresji PChN na wszystkich poziomach eGFR.**^{30,31}

Rys. 14. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.³⁰

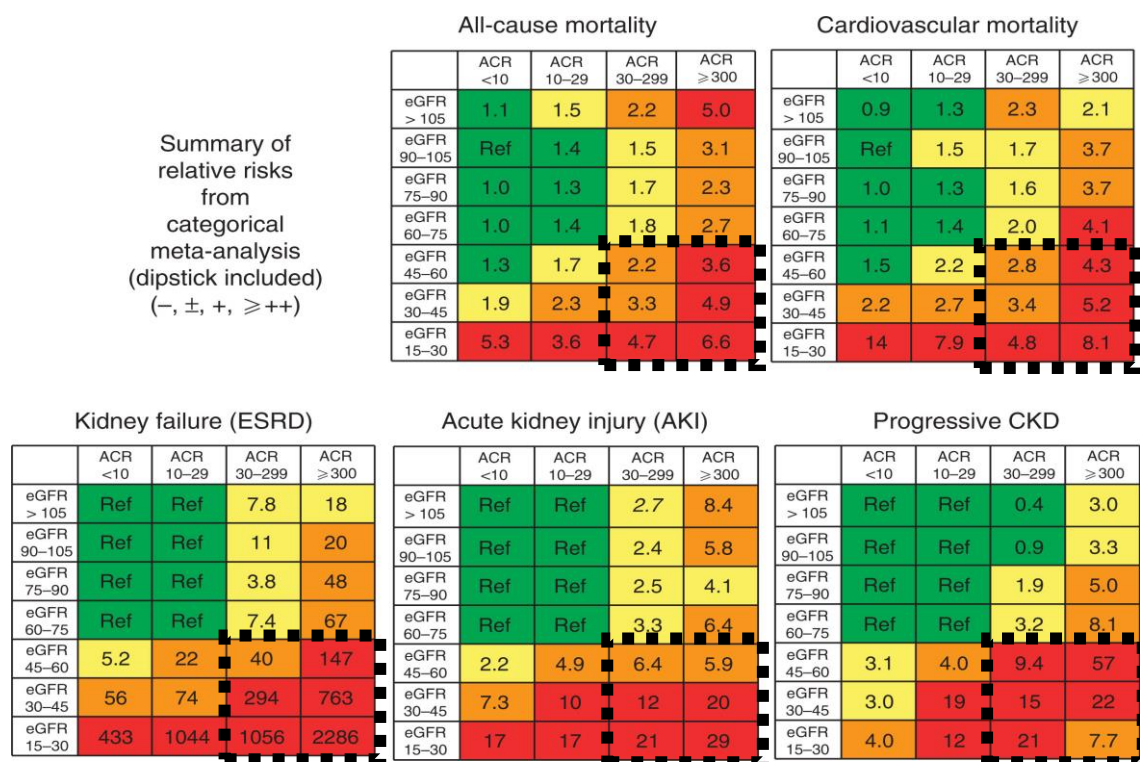


Kolor niebieski - UACR <30 mg/g lub ujemny wynik testu paskowego lub ślad, zielony - UACR 30-299 mg/g lub wynik testu paskowego 1+, czerwony - UACR ≥300 mg/g lub wynik testu paskowego ≥2+.

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

Na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), ostrego uszkodzenia nerek (AKI) i postępującej postaci PChN u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR ≥30 mg/g wskazuje również poniższa rycina. W niektórych przypadkach, np. zgonu niezależnie od przyczyny, **można zaobserwować liniowy wzrost śmiertelności wraz ze wzrostem albuminurii.** Ryzyko zgonu u chorych z eGFR >60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-299 mg/g jest w przybliżeniu takie samo jak u chorych z eGFR 30 ml/min/1,73 m² i normoalbuminurią, co wskazuje na **znaczny udział umiarkowanego wydalania albumin w zwiększeniu ryzyka zgonu.**^{30,31}

Rys. 15. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.^{30,31}



Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Darlington 2021 ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek powodu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym niewydolności serca, zawału serca i udaru, jest znacznie zwiększone u pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR >30 mg/g.³²

Rys. 16. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek powodu w zależności od kategorii KDIGO.³²

		Albuminuria categories		
		Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
CKD Stage	Stage 1 (or no)	Reference	2.03 (1.74-2.38)	2.80 (2.24-3.51)
	Stage 2	1.14 (1.07-1.21)	1.82 (1.69-1.97)	2.59 (2.40-2.81)
	Stage 3a	1.46 (1.30-1.64)	2.27 (1.90-2.71)	3.27 (2.84-3.77)
	Stage 3b	1.97 (1.76-2.20)	3.24 (2.74-3.84)	4.20 (3.71-4.75)
	Stage 4	3.40 (3.03-3.81)	4.42 (3.61-5.42)	6.03 (5.26-6.91)
	Stage 5	7.67 (6.18-9.51)	7.63 (5.68-10.25)	11.77 (9.66-14.36)

Rys. 17. Ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od kategorii KDIGO.³²

		Albuminuria categories		
		Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
CKD Stage	Stage 1 (or no)	Reference	2.23 (1.74–2.85)	3.20 (2.30–4.46)
	Stage 2	1.25 (1.14–1.37)	2.15 (1.86–2.50)	3.10 (2.52–3.81)
	Stage 3a	1.69 (1.44–1.99)	2.96 (2.28–3.85)	3.76 (2.93–4.83)
	Stage 3b	2.46 (2.14–2.83)	4.03 (3.41–4.76)	5.67 (4.65–6.92)
	Stage 4	5.24 (3.97–6.91)	5.43 (3.85–7.67)	7.83 (5.70–10.75)
	Stage 5	14.31 (7.76–26.39)	8.46 (5.04–14.20)	12.46 (8.12–19.12)

Rys. 18. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym niewydolności serca, zawału serca i udaru w zależności od kategorii KDIGO.³²

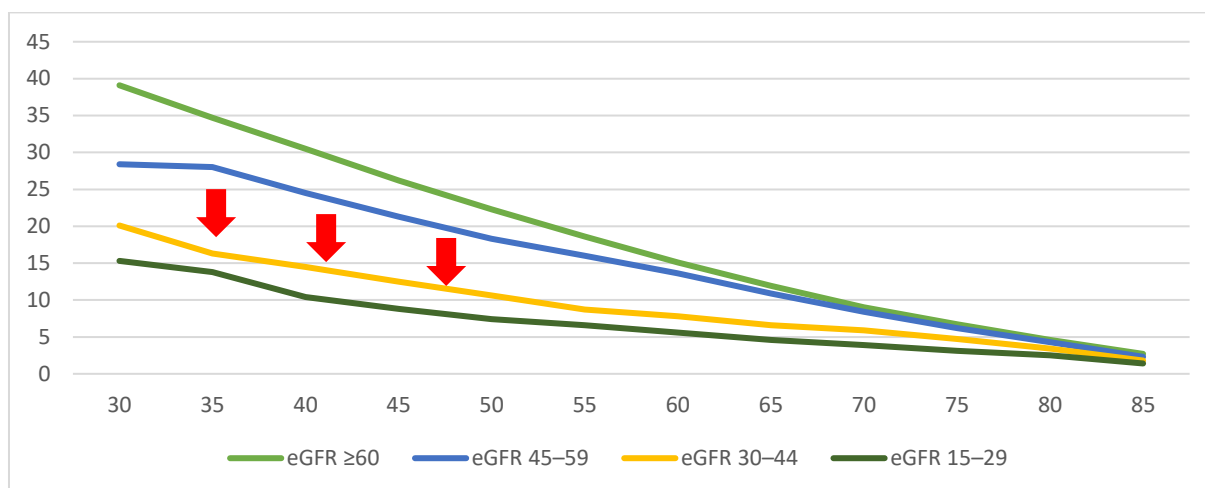
		Albuminuria categories		
		Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
CKD Stage	Stage 1 (or no)	Reference	1.56 (1.31–1.86)	3.82 (1.84–7.96)
	Stage 2	1.36 (1.22–1.52)	2.04 (1.81–2.30)	2.58 (2.22–2.99)
	Stage 3a	1.71 (1.51–1.93)	3.00 (2.10–4.28)	3.67 (2.89–4.67)
	Stage 3b	1.93 (1.73–2.15)	4.30 (2.88–6.44)	4.69 (4.00–6.15)
	Stage 4	1.93 (1.67–2.21)	4.23 (3.13–5.70)	8.55 (5.76–12.68)
	Stage 5	2.73 (1.98–3.77)	8.50 (5.17–13.96)	11.82 (7.50–18.64)

Dane z dużego rejestru populacyjnego z Kanady (N = 1 542 957 chorych) wskazują, że oczekiwana średnia długość życia u mężczyzn i kobiet w wieku 40 lat wynosi:

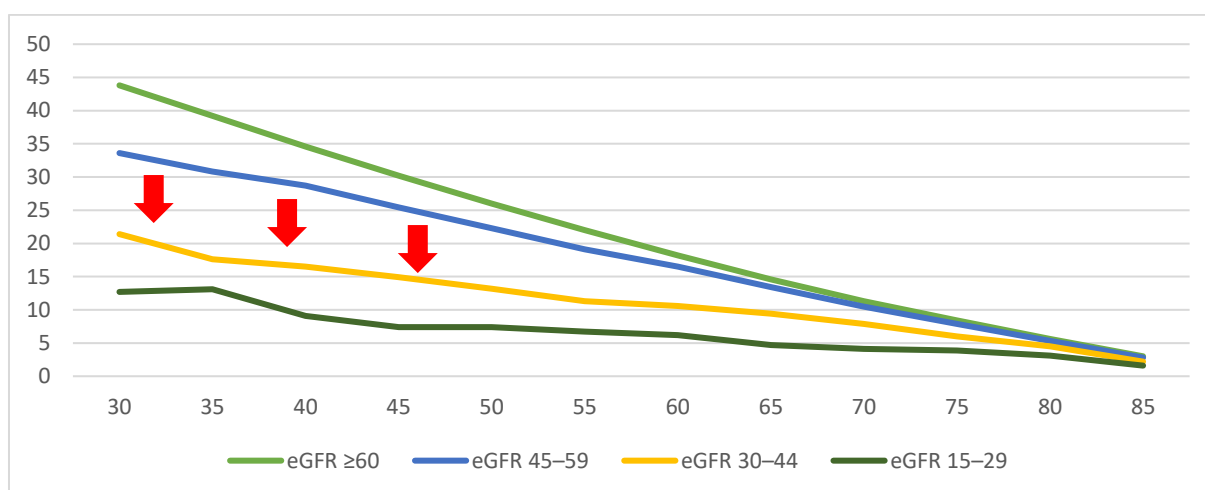
- 30,5 i 34,6 lat przy eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²,
- 24,5 i 28,7 lat przy eGFR 45-59 ml/min/1,73 m²,
- 14,5 i 16,5 roku przy eGFR 30-44 ml/min/1,73 m²,
- 10,4 i 9,1 roku przy eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²,³³

przy oczekiwanej średniej długości życia w populacji ogólnej na poziomie odpowiednio 40,6 i 44,3 roku.³⁴ Niezależnie od grupy wiekowej i płci zmniejszenie oczekiwanej średniej długości życia było wyraźnie większe w grupie chorych z eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m². Może to wskazywać na grupę chorych, którzy mogą najbardziej skorzystać z terapii i stabilizacji poziomu eGFR.

Rys. 19. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - mężczyźni.



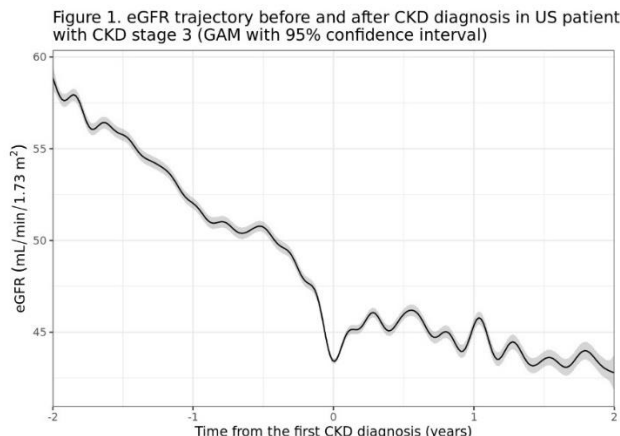
Rys. 20. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - kobiety.



Zgodnie z prof. Gellertem „Przewlekła choroba nerek zwiększa wielokrotnie sercowo-naczyniowe ryzyko zgonu oraz prawdopodobieństwo choroby nowotworowej. Ocenia się, że co roku z powodu tej choroby umiera przedwcześnie około 80 000 osób, a spowolnienie jej postępu o 30% wydłużyłoby w ciągu kilku lat średnią długość życia w Polsce o ponad 2 lata”.¹⁵

Wyniki badania REVEAL-CKD wyraźnie wskazują na potrzebę wczesnej diagnostyki i wdrożenia leczenia na wczesnych etapach rozwoju PChN - wyraźne spowolnienie spadku eGFR u chorych z USA po postawieniu diagnozy (na podstawie danych 26 851 pacjentów z bazy TriNetX za lata 2015-2020) - patrz rycina poniżej.³⁵

Rys. 21. Tempo spadku eGFR przed i po diagnozie PChN w stadium 3 u chorych z USA - badanie REVEAL.³⁵



Spośród chorych leczonych przewlekłe dializami rocznie umiera 10-15% - właściwe leczenie PChN może zmniejszyć o ponad 50% liczbę chorych wymagających leczenia nerkozastępczego.¹⁹

2.1.4 Rozpoznawanie

Pełne rozpoznanie PChN zawiera przyczynę PChN, jeżeli jest znana (C, ang. cause) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G (eGFR) i A (albuminuria) - CGA.^{12,16}

Albuminuria oznacza nieprawidłową utratę albuminy z moczem. Zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012 w ocenie albuminurii/białkomoczu należy postąpić następującymi oznaczeniami (kolejność zgodna z preferencją, we wszystkich przypadkach preferowana pierwsza ranna próbka moczu):

- 1) wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ACR)²;
- 2) wskaźnik białko/kreatynina w moczu (PCR);
- 3) test paskowy na obecność białka w moczu z automatycznym odczytem wyniku;
- 4) test paskowy na obecność białka w moczu ze wzrokowym odczytem wyniku,

przy czym wytyczne KDIGO 2012 wskazują na możliwość zastąpienia ilościowego badania albuminurii testem paskowym w przypadku utrudnionego dostępu do ilościowego pomiaru albuminurii.¹²

Według wytycznych KDIGO 2012 termin „albuminuria” oznacza wskaźnik albumina/kreatynina ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol] lub AER ≥ 30 mg/d, co z kolei jest tożsame ze wskaźnikiem białko/kreatynina PCR ≥ 150 mg/g [≥ 15 mg/mmol] lub PER ≥ 150 mg/d oraz wynikiem testu paskowego do wykrywania białka (śląd do + lub więcej) i definiuje termin „białkomocz”. Negatywny wynik testu paskowego lub wartość ACR < 30 mg/g lub PCR < 150 mg/g oznaczają brak „albuminurii” lub „białkomoczu”. Tym samym termin „albuminuria lub białkomocz” obejmuje kategorie A2 i A3.¹²

² ewentualnie wskaźnik AER na podstawie dobowej utraty albuminy z moczem - rzadziej, ze względu na konieczność dobowej zbiórki moczu.

Tab. 11. Zależność między albuminurią i białkomoczem wg KDIGO 2012.¹²

Wskaźnik/Kategoria	A1	A2	A3
AER, mg/24 godz.	<30	30-300	>300
PER, mg/24 godz.	<150	150-500	>500
ACR			
mg/g	<30	30-300	>300
mg/mmol	<3	3-30	>30
PCR			
mg/g	<150	150-500	>500
mg/mmol	<15	15-50	>50
Test paskowy	ujemny lub ślad	śląd do +	+ lub więcej

AER - ilość wydalanej albuminy w ciągu doby; PER - ilość wydalonego białka w ciągu doby; ACR - wskaźnik albumina/kreatynina; PCR - wskaźnik białko/kreatynina.

Do niedawna badanie poziomu albuminy w moczu mógł zlecić jedynie lekarz specjalista (lekarz POZ nie mógł go zlecić, Program 40+ również nie uwzględnił tego badania), **co znacznie ograniczało liczbę chorych wykonujących to badanie**, nie tylko ze względu na kolejki do nefrologów, ale również konieczność wystąpienia symptomów skłaniających do wizyty u tego typu specjalisty, co w przypadku PChN występuje zazwyczaj w bardziej zaawansowanych stadiach (G4-G5, które w większości nie dotyczą wskazania wnioskowanego).^{6,36} Na utrudnioną diagnostykę z powodu braku dostępu do badania albuminurii na poziomie POZ wskazują również lekarze rodzinni.³⁷ Zdecydowana większość pacjentów trafia do nefrologa w ostatnich 11 miesiącach przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego, a co drugi pacjent, który rozpoczyna dializoterapię nie miał wcześniej rozpoznanej przewlekłej choroby nerek.⁴⁶

Zgodnie z Zarządzeniem nr 124/2022/DSOZ z dnia 29 września 2022 r.⁷ od 1 października lekarze POZ będą mieli możliwość zlecenia badania albuminurii w ramach opieki koordynowanej. Zgodnie z informacjami udostępnionymi przez NFZ wprowadzenie opieki koordynowanej w konkretnej przychodni POZ jest **dobrowolne**, wymaga złożenia wniosku do oddziału wojewódzkiego NFZ o rozszerzenie umowy o usługi związane z opieką koordynowaną i podpisania aneksu po przejściu pozytywnej weryfikacji. O braku obligatoryjności wejścia POZ do opieki koordynowanej mówi również Minister Zdrowia.⁸ Mając na uwadze powyższe, jak również dodatkowe obowiązki dla POZ w związku z podpisaniem umowy, w tym konieczność dodatkowego raportowania do NFZ czy pozyskania nowej kadry można przypuszczać, że rozpowszechnienie opieki koordynowanej nad pacjentem POZ zajmie co najmniej kilka lat i nadal nie wszyscy pacjenci będą mogli skorzystać z najnowszej reformy. Dodatkowa bariera w wykorzystaniu wyników badania albuminurii w opiece koordynowanej na poziomie POZ polega na braku możliwości konsultacji wyników badania ACR z lekarzem nefrologiem.

Kolejnym problemem dotyczącym braku ilościowego oznaczania albuminurii w Polsce, podniesionym przez ekspertów w dziedzinie nefrologii na spotkaniu doradczym z Wnioskodawcą, jest brak odpowiedniego przygotowania laboratoriów - nie wszystkie laboratoria i szpitale wykonują to badanie, często zamiast wyniku ACR lekarz otrzymuje samą albuminę lub kreatyninę, niektóre aparaty zwracają błędy. Nie bez znaczenia

pozostaje nadal bardzo niska świadomość choroby, wartości badania ACR w diagnostyce PChN oraz dostępności nowoczesnego leczenia w postaci dapagliflozyny wśród lekarzy POZ i specjalistów.

Pomiar UACR nie jest powszechnie wykonywanym badaniem nie tylko w Polsce. Wśród uczestników badania DISCOVER CKD z dwoma wiarygodnymi pomiarami eGFR tylko 8,6% pacjentów miało wykonane ≥ 1 badanie UACR. Wyniki badania DISCOVER CKD wskazują, że UACR było zmierzone u 29% chorych zarejestrowanych w bazie UK CPRD, 5% chorych zarejestrowanych w bazie US LCED oraz 2% chorych zarejestrowanych w bazie US TriNetX w latach 2008-2018.³⁸ Na takie same wartości wskazują dane pacjentów z bazy US LCED w połączeniu z HealthVerity.²

Tab. 12. Odsetek chorych z PChN, którzy mieli ≥ 1 pomiar UACR w ciągu 6 lat obserwacji w badaniu DISCOVER CKD (bazy danych z UK i USA).

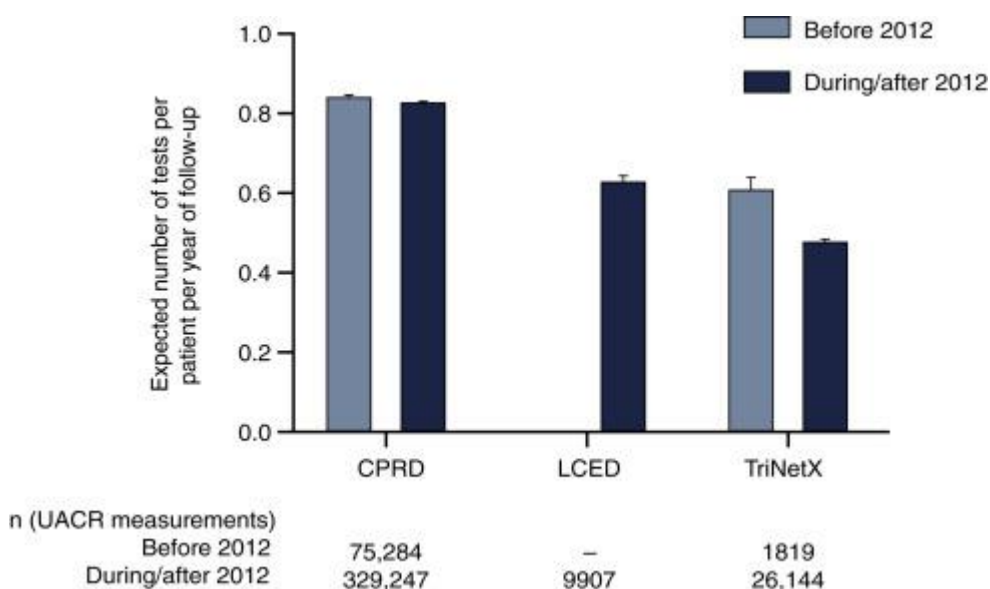
Parametr	UK CPRD	US LCED	US TriNetX
N	425 246	224 100	1 060 641
2 pomiary eGFR 5-75 ml/min/1,73 m ² w odstępie ≥ 90 dni	347 216	181 604	992 895
≥ 1 pomiar UACR w ciągu 6 lat obserwacji	102 133	9 041	19 756
% chorych z pomiarem UACR	29,4%	5,0%	2,0%

Tab. 13. Odsetek chorych z PChN, którzy mieli ≥ 1 pomiar UACR w badaniu DISCOVER CKD (baza danych US LCED + HealthVerity).

Parametr	eGFR 0-75	eGFR 25-75
eGFR, N	95 414	93 687
≥ 1 pomiar UACR	4 873	4 721
% chorych z pomiarem UACR	5%	5%

Zgodnie z wynikami badania DISCOVER CKD mediana liczby badań eGFR u 1 pacjenta wynosiła od 1,6 do 2,5 rocznie w zależności od bazy ze zwiększającą się częstotliwością w przypadku spadku eGFR i wzrostu UACR, natomiast mediana liczby badań UACR rocznie wynosiła 0,5-0,6 i nie obserwowano trendu wskazującego na zmianę częstotliwości w zależności od uzyskanych wyników. Co ciekawe, publikacja wytycznych KDIGO 2012 nie wpłynęła istotnie na zwiększenie częstotliwości wykonywania badania UACR, w bazie TriNetX obserwowano odwrotną zależność, tj. zmniejszenie liczby wykonywanych badań UACR w porównaniu do okresu przed publikacją - patrz rycina poniżej.³⁸

Rys. 22. Wpływ publikacji wytycznych KDIGO 2012 na częstość wykonywania badania UACR u uczestników badania DISCOVER CKD.



Dane pochodzące z *Henry Ford Health System* (HFHS) w USA wskazują, że badanie UACR wykonano u 53% chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² i 48% chorych z eGFR 15-90 ml/min/1,73 m² (G2-G4) (dane za lata 2006-2016).^{3,4,5}

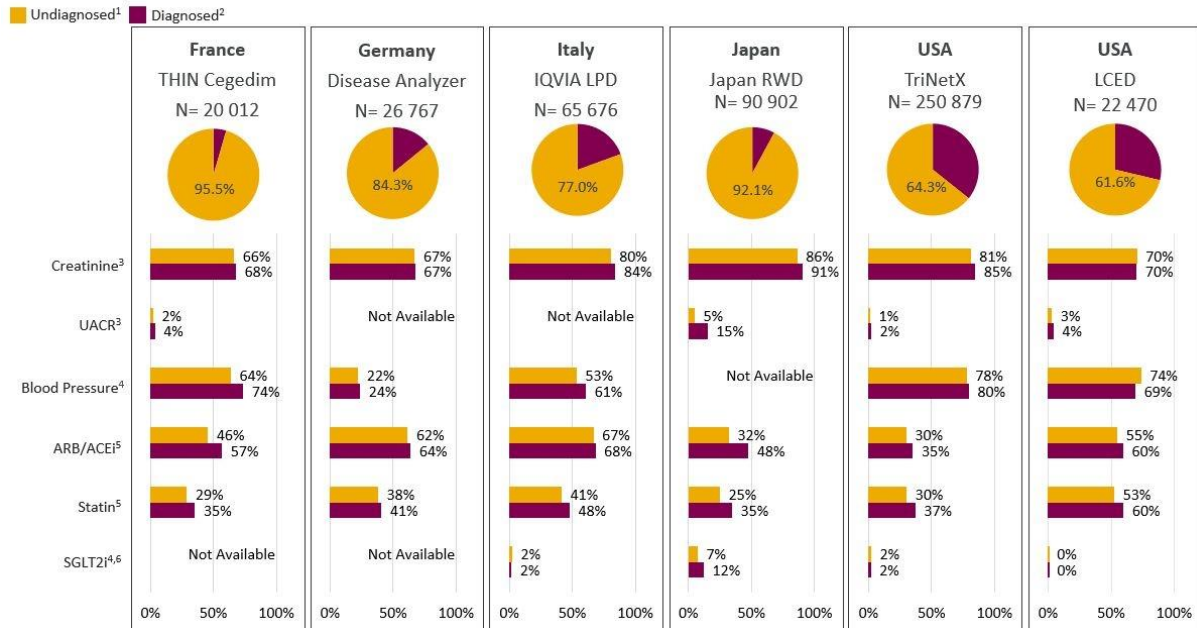
Tab. 14. Odsetek chorych z PChN, którzy mieli ≥ 1 pomiar UACR na podstawie danych pacjentów z bazy Henry Ford Health System (HFHS) w USA.

Parametr	eGFR 25-75	eGFR 15-90
eGFR, N	18 368	29 303
≥ 1 pomiar UACR	9 702	14 079
% chorych z pomiarem UACR	53%	48%

Na niski poziom rozpoznania PChN we wczesnych stadiach wskazują również wyniki badania REVEAL-CKD przeprowadzonego na podstawie danych pacjentów pochodzących z 6 baz danych z Francji, Niemiec, Włoch, Japonii i USA (2 bazy). Każda baza obejmowała od 20 tys. do 251 tys. pacjentów. Odsetek chorych bez diagnozy u chorych z PChN w stadium 3 w latach 2015-2020 wynosił od 61,6% (USA) do 95,5% (Francja). Dodatkowo, dane te wskazują na bardzo niski poziom wykonywania badania UACR (2-15%). U chorych zdiagnozowanych w porównaniu do chorych bez rozpoznania obserwowano większą częstość wykonywania badania UACR (3-krotnie większa w Japonii) i pomiaru ciśnienia krwi, większy odsetek pacjentów zdiagnozowanych przyjmował ACEI, ARB, statyny i flozyny (w Japonii) - patrz rycina poniżej.³⁹

Rys. 23. Monitorowanie i leczenie PChN 3 w zależności od statusu rozpoznania choroby - badanie REVEAL-CKD.³⁹

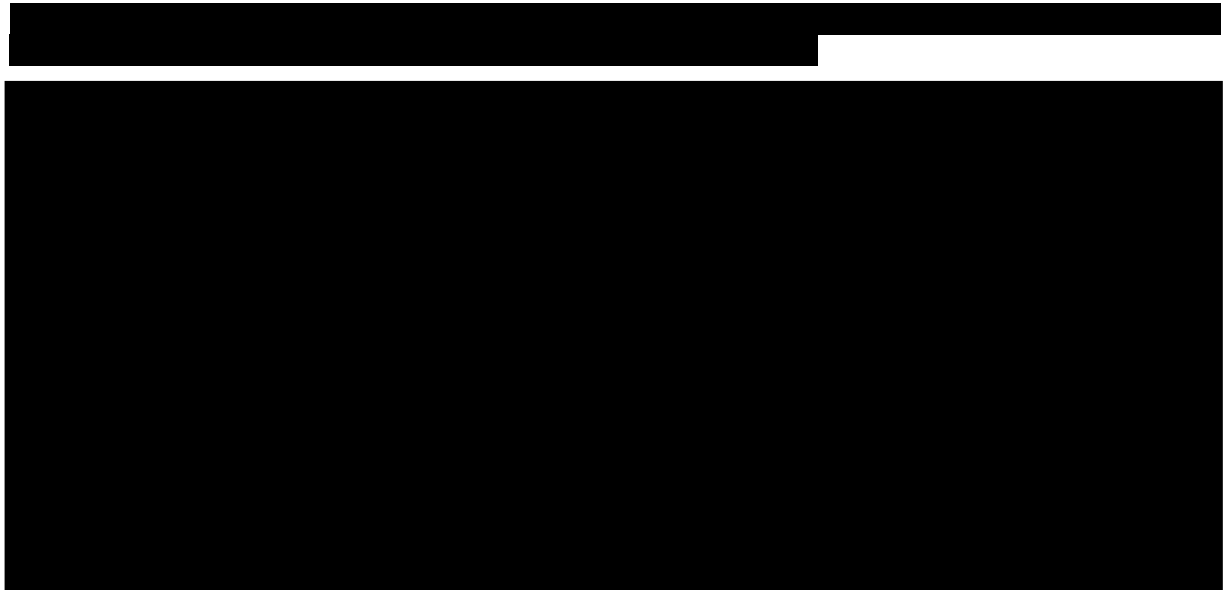
Image 1: CKD monitoring and management in patients with CKD stage 3 by diagnosed status



Only patients with ≥6 months follow-up data from study index were included in the analysis of CKD management and monitoring, and presence of these indicators was assessed from 6 months after study index. ¹ No presence of a CKD diagnostic code recorded any time before the first qualifying eGFR and up to 6 months after their second qualifying eGFR; ² Presence of a CKD diagnostic code recorded any time before the first qualifying eGFR and up to 6 months after their second qualifying eGFR; ³ within 18 months; ⁴ during follow-up; ⁵ within 12 months; ⁶ in patients with type II diabetes (Italian data includes type 1, type 2, and unspecified diabetes due to a lack of granularity in ICD-9 codes); UACR, urine albumin creatinine ratio; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; LCED, Explorys Linked Claims and EMR Data; LPD, Longitudinal Patient Database; RWD, Real World Data; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; THIN, The Health Improvement Network.

[Redacted text block]

[Redacted text block]



Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy^{12,16} - jest to zdecydowanie lepszy wskaźnik czynności nerek niż stężenie kreatyniny w surowicy, które zależy również od wieku i masy mięśniowej.¹⁸ Brak rutynowo wykonywanego badania eGFR w czasie badań kontrolnych jest silnym czynnikiem ograniczającym rozpoznawanie PChN.

Rozpoznanie przewlekłej choroby nerek obejmuje także ustalenie przyczyny wystąpienia tej choroby - patrz rozdz. 2.1.2.

Przewlekłą chorobę nerek należy wykrywać aktywnie, wykonując badania przesiewowe, gdyż przez wiele lat może przebiegać bez objawów podmiotowych i przedmiotowych. Okresowe wykonywanie badania ogólnego moczu, ocena albuminurii oraz oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy jest niezbędne u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia PChN, zwłaszcza u chorych na cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze. U osób obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek (np. torbiele nerek) należy wykonywać przesiewowe badania obrazowe, zwykle USG.¹⁸

Badania:

1. **Badanie ogólne moczu:** albuminuria, białkomocz, krwinkomocz/krwiomocz, walczki, leukocyturia, mała gęstość względna moczu.
2. **Badania krwi:** niedokrwistość (typowo normocytowa normobarwliwa); zwiększone stężenia kreatyniny, mocznika, kwasu moczowego, potasu, fosforanów i PTH, triglicerydów, cholesterolu; hipokalcemia; kwasica nieoddechowa.
3. **Badania obrazowe:** USG - nerki zwykle zmniejszone (często <10 cm w osi długiej); wyjątki (duże nerki pomimo przewlekłej niewydolności nerek) to nefropatia amyloidowa, nefropatia cukrzycowa, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek i nefropatia HIV. Badania obrazowe ze środkiem cieniującym (np. TK) należy wykonywać tylko w razie bezwzględnej konieczności, z uwagi na duże ryzyko nefropatii kontrastowej.¹⁸

Kryteria rozpoznania

Kryteria rozpoznania PChN obejmują obniżony eGFR **lub** co najmniej 1 wskaźnik uszkodzenia nerek (w tym albuminuria, patrz poniższa tabela). U biorców przeszczepu nerki z definicji rozpoznaje się PChN, niezależnie od wielkości przesączania kłębuszkowego (GFR) lub obecności innych wskaźników uszkodzenia nerek.¹³

Tab. 15. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące.¹³

Zmniejszenie GFR	Wskaźniki uszkodzenia nerek
GFR <60 ml/min/1,73 m ² (kategorie G3a-G5, patrz rozdz. 2.1.1)	<ul style="list-style-type: none"> - albuminuria (wydalanie albuminy z moczem ≥30 mg/d; wskaźnik albumina/kreatynina ≥30 mg/g [≥3 mg/mmol]) - nieprawidłowy osad moczu - nieprawidłowości w zakresie elektrolitów lub inne będące wynikiem zaburzeń czynności cewek nerkowych - nieprawidłowości ujawnione w badaniu histologicznym - nieprawidłowości budowy ujawnione w badaniach obrazowych - stan po przeszczepieniu nerki

Definicje pozostałych kryteriów rozpoznania PChN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 16. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek.¹³

albuminuria (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery kłębuszkowej)	<ul style="list-style-type: none"> - utrata albuminy z moczem ≥30 mg/d, co w przybliżeniu jest równoważne ACR ≥30 mg/g (≥3 mg/mmol); kategorie albuminurii patrz rozdz. 2.1.1 - wartości progowej odpowiada w przybliżeniu wynik testu paskowego „+” lub „ślad”, w zależności od zagęszczenia moczu
nieprawidłowości osadu moczu	<ul style="list-style-type: none"> - izolowany krwinkomocz (krwimocz mikroskopowy) z obecnością dysmorficznych erytrocytów (anizocytoza) w zaburzeniach przebiegających z uszkodzeniem błony podstawnej kłębuszka - wateczki erytrocytowe w kłębuszkowych zapaleniach nerek z rozplemem mezangium - wateczki leukocytowe w śródmiąższowym lub odmiedniczkowym zapaleniu nerek - wateczki tłuszczowe lub ciała tłuszczowe w chorobach z białkomoczem - wateczki ziarniste oraz komórki nabłonka cewek nerkowych w różnych chorobach miąższu nerek (nieswoiste)
zaburzenia czynności cewek nerkowych	<ul style="list-style-type: none"> - nerkowe kwasice cewkowe - moczówka prosta nerkowa - nerkowa utrata potasu lub magnezu - zespół Fanconiego - białkomocz niealbuminowy - cystynuria
nieprawidłowości histologiczne znane (biopsja nerki) lub uzasadnione podejrzenie (przykładowe przyczyny)	<ul style="list-style-type: none"> - glomerulopatie (cukrzyca, choroby autoimmunologiczne, zakażenia układowe, leki, nowotwory) - choroby naczyniowe (miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, niedokrwienie, zapalenie naczyń, mikroangiopatia zakrzepowa) - choroby cewkowo-śródmiąższowe (zakażenia układu moczowego, kamica, niedrożność dróg moczowych, toksyczność leków)

	- choroby z obecnością torbieli i wrodzone
nieprawidłowości budowy jako wskaźniki uszkodzenia nerek wykrywane badaniami obrazowymi (USG, TK, MRI z kontrastem lub bez, scyntygrafia, angiografia)	- wielotorbielowatość nerek - dysplazja nerek - wodonercze w następstwie przeszkody w odpływie moczu - bliznowacenie kory nerek w następstwie zawałów, odmiedniczkowego zapalenia nerek lub odpływu pęcherzowo-moczowodowego - guzy nerek lub powiększenie nerek w następstwie chorób naciekowych - zwężenie tętnicy nerkowej - nerki małe o zwiększonej echogeniczności (powszechny obraz USG zaawansowanej PChN w przebiegu wielu chorób mięszsowych)
stan po przeszczepieniu nerki	w większości przypadków biopsja nerki przeszczepionej ujawnia nieprawidłowości, nawet jeśli GFR >60 ml/min/1,73 m ² (kategorie G1-G2) i ACR <30 mg/g (<3 mg/mmol)

ACR - wskaźnik albumina/kreatynina

Białkomocz to ogólny termin wskazujący na obecność w moczu zwiększonej ilości białka. Białkomocz może być następstwem nieprawidłowej utraty białek osocza w wyniku:

- 1) zwiększonej przepuszczalności kłębuszków dla białek o dużej masie cząsteczkowej (albuminuria lub białkomocz kłębuszkowy)
- 2) niecałkowitego wchłaniania zwrotnego w cewkach nerkowych białek o małej masie cząsteczkowej ulegających przesączaniu w warunkach prawidłowych (białkomocz cewkowy)
- 3) zwiększonego stężenia w osoczu białek o małej masie cząsteczkowej (białkomocz z nadmiernej produkcji, tak jak w przypadku łańcuchów lekkich immunoglobulin). Białkomocz może również być następstwem nieprawidłowej utraty białek pochodzenia nerkowego (składniki komórek cewek nerkowych w wyniku uszkodzenia cewek) lub z dolnych dróg moczowych.¹³

Albuminuria, białkomocz cewkowy oraz składniki komórek cewek nerkowych są patognomoniczne dla uszkodzenia nerek.¹³

Zgodnie z prof. Gellertem połowa pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze nie miała wcześniej rozpoznanej choroby.^{15,46} Dane te potwierdzają niski odsetek rozpoznań PChN, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach choroby.



Wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny dotyczy głównie pacjentów w stadium 3 (GFR 30-59 ml/min/1,73m²), gdzie objawów brak albo są one łagodne i niespecyficzne, więc nie skłaniają pacjentów do szukania przyczyny (albo diagnostyka ukierunkowana jest na inne choroby), co nie sprzyja zwiększeniu diagnostyki PChN nawet przy obecności refundowanej terapii.

2.1.5 Epidemiologia

We współczesnym świecie stale rośnie liczba przypadków chorób nerek.⁴⁰ Zachorowalność roczna na PChN na świecie wynosi ok. 150 mln.¹⁶

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.⁴¹ W USA PChN występuje u ok. 11% osób dorosłych (ok. 30% >65 r.ż.), a PChN w stadium G3-G5 u ok. 8%.¹⁶

Według wyników ogólnoświatowego 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% w ciągu 10 lat) oraz spowodowała 1,2 mln zgonów, w porównaniu z 920 tys. w 2007 roku (wzrost o 34% w ciągu 10 lat).^{42,43} Starsze dane wskazują na podwojenie liczby zgonów z 0,6 miliona w 1990 roku do 1,2 miliona w 2016 roku.⁴⁵ 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).^{42,43}

Tab. 17. Przewlekła choroba nerek na świecie wg *Global Burden of Disease 2017*.⁴³

Wskaźnik	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			
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%
Zapadalność	15 001 (13 616 - 16 358)	19 736 (17 727 - 21 983)	31,6%	248,0 (223,9 - 275,8)	4,2%
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.⁴³

Tab. 18. 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*.⁴⁴

	Chorobowość (95%CI)			Umieralność (95%CI)		
	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. standaryzowanego wiekiem 1990-2017	Liczba, 2017	Standaryzowany wiekiem wsp. na 100 tys. w 2017	Zmiana wsp. 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)

W większości krajów dzięki prowadzonym od kilkunastu lat rejestrom nefrologicznym dobrze znana jest częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek, mniej natomiast wiadomo o pozostałych stadiach PChN. Liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek systematycznie rośnie, w Unii Europejskiej od 540 tys. chorych w 2012 roku do 601 tys. chorych w 2017 roku.¹⁵ W oszacowaniach wzięto pod uwagę chorych poddawanych dializoterapii oraz chorych po przeszczepieniu nerki (patrz poniższy wykres). Analizując dane z Unii Europejskiej można oszacować, że w roku 2025 liczba chorych dializowanych i poddawanych przeszczepieniu zwiększy się do ok. 700 tys.¹⁵

Rys. 26. Liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek w 28 krajach Unii Europejskiej, poddanych dializoterapii (HD oraz DO) i przeszczepieniu nerki (KTx) w latach 2012-2017.¹⁵



HD - hemodializa; PD - dializa otrzewnowa (ang. *peritoneal dialysis*); KTx - przeszczep nerki.

Dane dotyczące epidemiologii PChN w Polsce w poszczególnych stadiach 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.^{43,53}

Szacuje się, że na PChN choruje 382-873 mln osób (średnio 600 mln) na świecie, w tym w Polsce 2,7-6,2 mln (średnio 4,24 mln).¹¹ Według innych źródeł prawie 700 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych przez PChN, z czego większość pacjentów ma 3 stadium choroby.^{45,54}

Tab. 19. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie.¹⁷

	Minimum	Maksimum	Średnio
Świat	382 mln	873 mln	600 mln
Polska	2,7 mln	6,2 mln	4,24 mln

Zgodnie z najnowszą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, obecnie w Polsce liczba chorych z PChN w stadium G3-G5 LUB A>30 mg/g wynosi 4,68 mln,⁴⁶ przy czym należy zauważyć, że wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny dotyczy chorych spełniających ŁĄCZNIE kryteria eGFR <60 ml/min/1,73m² i albuminurii ≥30 mg/g, co znacznie ogranicza liczbę potencjalnych chorych. Dodatkowo, ChPL dla dapagliflozyny ogranicza jej stosowanie do eGFR 25 ml/min/1,73m². Tym samym, dapagliflozyna we wnioskowanym wskazaniu będzie stosowana w zakresie eGFR 25-59 ml/min/1,73m² (tj. głównie w stadium G3 z niewielką częścią G4, a całkowicie bez G5) i albuminurią ≥30 mg/g. Zgodnie z tą samą publikacją Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii, liczba chorych w Polsce w stadium G3-G5 (bez kryterium albuminurii) wynosi blisko 2,2 mln osób, z czego tylko 225 tys. chorych ma ustalone rozpoznanie.

Bazując na globalnych wskaźnikach chorobowość PChN w Polsce szacuje się na poziomie 11% populacji, czyli można przyjąć, że choroba dotyka ponad 4 mln mieszkańców Polski (4-5 mln, w tym 1,5-2 mln w kategorii G3). W badaniu PolNef, uwzględniając albuminurię jako główny wskaźnik, PChN rozpoznano u 11,9% osób. Natomiast uwzględniając również inne objawy, łącznie z pojawieniem się patologicznego osadu moczu, a także zmian w obrazie ultrasonograficznym nerek, odsetek osób z tym zespołem chorobowym wzrasta do 18%.^{16,17,41,43} Z kolei w badaniu NATPOL 2011, na podstawie danych pochodzących od 2413 uczestników w wieku 18-79 lat, chorobowość PChN (eGFR <60 ml/min/1,73m² lub eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² i ACR ≥ 30 mg/g) oszacowano na 5,8% (1 724 960 chorych). Świadomych swojej choroby było zaledwie 14,9% badanych. U chorych z PChN obserwowano wzrost częstości występowania nadciśnienia, cukrzycy, nadmiernej masy ciała oraz podwyższonego cholesterolu.⁴⁷ Chorobowość PChN wśród 3797 seniorów (wiek >65 lat) z badania PolSenior wyniosła 29,4%, z czego zaledwie 3,2% chorych było świadomych swojej choroby.⁴⁸ Z kolei, wśród seniorów w wieku ≥75 lat w badaniu WOBASZ Senior chorobowość PChN wyniosła 26,9%, przy czym większość chorych znajdowała się w stopniu G3a (70,1%), natomiast pozostali w stopniu G3b (25,7%), G4 (3,1%) i G5 (1,1%).

Świadomych swojej choroby było 17% chorych. W badanej grupie choroby sercowo-naczyniowe zwiększały ryzyko PChN, natomiast odsetek chorych z cukrzycą był podobny w grupie pacjentów z PChN i bez PChN.⁴⁹ Badania epidemiologiczne w Polsce wykazują albuminurię (wydalanie albumin z moczem przekraczające 30 mg/24 godz.) u od 11,9% do ponad 15% osób.^{50,51,52}

W poniższej tabeli przedstawiono chorobowość w Polsce według stadium zaawansowania PChN zgodnie z globalnymi wskaźnikami.

Tab. 20. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników.^{53,54}

Stadium zaawansowania PChN	Chorobowość globalna	Dystrybucja populacji z PChN (%)	Dystrybucja chorych w Polsce (szacunki na podstawie wskaźników światowych)
G1	3,5%	22,6%	944 tys.
G2	3,9%	25,2%	1 052 tys.
G3	7,6%	49%	2 050 tys.
G4	0,4%	2,6%	108 tys.
G5	0,1%	0,6%	27 tys.
Łącznie	15,5%	100%	4 181 tys.

Poniżej przedstawiono dane NFZ dla lat 2013-2015 dotyczące liczby pacjentów, którzy skorzystali ze świadczeń zdrowotnych przynajmniej jeden raz w danym roku, a jako rozpoznanie zasadnicze przypisano im kody N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19.⁵³

Tab. 21. Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19), którzy skorzystali przynajmniej jeden raz ze świadczeń zdrowotnych w danym roku.⁵³

Rok	Liczba pacjentów z PChN niedializowanych	Liczba pacjentów z PChN dializowanych	Liczba pacjentów z PChN ogółem
2013	145 925 (84%)	27 478 (16%)	173 403
2014	158 272 (85%)	27 574 (15%)	185 846
2015	170 593 (86%)	28 240 (14%)	198 833

Zgodnie z powyższymi rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10 (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce systematycznie wzrasta i w 2019 roku wyniosła 237,7 tys., z czego 27,7 tys. stanowili pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek.⁴³

Z kolei dane NFZ przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej dla produktu Forxiga z 2022 r.⁵⁵ wskazują, że liczba pacjentów z PChN z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg klasyfikacji ICD-10 (N18, N18.8, N18.9, N19) wyniosła 325 809 w 2019 roku i 289 858 w 2020 roku bez schyłkowej niewydolności nerek (analitycy AOTMiT wskazują, że spadek liczby

diagnozowanych pacjentów w 2020 r. może być wynikiem pandemii COVID-19). U ok. 65% pacjentów sfinansowano ze środków publicznych w Polsce leczenie produktami z grup limitowych 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone oraz 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone⁵⁵ (patrz poniższa tabela).

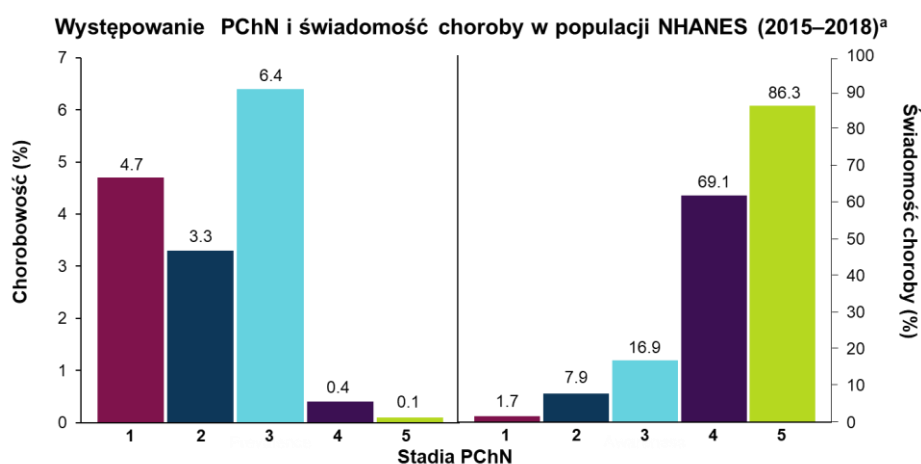
Tab. 22. Liczebność populacji z rozpoznaniami obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek).⁵⁵

Rok	2019	2020
Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19	325 809	289 858
Pacjenci u których zrefundowano leki z grupy 44.0	131 630	108 815
Pacjenci u których zrefundowano leki z grupy 45.0	84 416	72 209

Należy zaznaczyć, że zgodnie z danymi NFZ niewielka część pacjentów z PChN w latach 2019-2020 (odpowiednio 1,3% i 3,6%) miała współistniejącą cukrzycę insulinoniezależną (ICD-10 E11) i otrzymała leczenie refundowaną dapagliflozyną.⁵⁵

Dane epidemiologiczne na poziomie ponad 4 mln chorych określają wyłącznie potencjał choroby, ale nie odzwierciedlają rzeczywistej liczby chorych w systemie. Zgodnie z corocznym, publikowanym w domenie publicznej narodowym raportem dotyczącym PChN w USA, w którym kumulowane są dane z wielu baz danych *The 2020 United States Renal Data System Annual Data Report (USRDS ADR)*, zdecydowana większość osób z chorobą nerek pozostaje nieświadoma. Między rokiem 2003 a 2018 świadomość choroby nerek niezależnie od stadium choroby wzrosła w USA tylko z 7,2% do 12,1%, co na przestrzeni 15 lat daje wzrost świadomości osób z PChN o 4,9% (w stadium 3 - o 8,9%). Powyższe wskazuje, iż zwiększanie świadomości PChN jest procesem rozłożonym na dekady, a nie na lata. W wyniku bezobjawowego przebiegu stadiów G1-G3 świadomość choroby w tych stadiach jest najniższa, a z kolei chorobowość najwyższa, co pokazuje poniższy wykres.

Rys. 27. Występowanie PChN i świadomość choroby w populacji NHANES (2015-2018).



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

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 nowo diagnozowanych musi zostać poddana zabiegom dializoterapii.¹⁵ Raportowana przez NFZ liczba chorych ze diagnozowaną chorobą stanowi 5,0% ogólnej liczby chorych spełniających kryteria rozpoznania PChN (237,7 tys. z 4,6 mln), co wskazuje na znaczne braki w diagnostyce, zwłaszcza we wcześniejszych stadiach PChN, gdzie zmianą stylu życia i farmakoterapią można skutecznie opóźnić progresję choroby, a nawet uniknąć stadium schyłkowej niewydolności nerek. Dlatego też niezbędne jest przeprowadzanie badań przesiewowych - zgodnie z wytycznymi KDIGO 2022⁹² jednoczesna ocena eGFR i ACR w czasie rutynowych badań.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Specyfika choroby, brak objawów w początkowym stadium i brak świadomości choroby, powoduje, że leczeniem jest objęta tylko niewielka część chorych - pacjentów objawowych. Dane epidemiologiczne jako dane potencjalne, nie dają możliwości wiarygodnej oceny kosztów i konsekwencji choroby w kontekście decyzji refundacyjnych.

Rozpowszechnienie poszczególnych kategorii PChN

Przekrojowe dane dotyczące rozpowszechnienia poszczególnych kategorii PChN są bardzo ograniczone. Brak wczesnego rozpoznania choroby powoduje, że wczesne stadia choroby (kategoria G1, A1) obejmują w większości pacjentów wynikających z epidemiologii. Stadia te są niemożliwe do liczbowego ujęcia, co ogranicza możliwość pełnej oceny częstości występowania innych kategorii w populacji ogólnej. Dostępne dane kategoryzujące PChN obejmują wybrane subpopulacje chorych z PChN.

Rozmieszczenie uczestników badania NATPOL 2011 (N=2413) wg poszczególnych kategorii eGFR i ACR przedstawiono w tabeli poniżej.⁴⁷

Tab. 23. Rozmieszczenie uczestników badania NATPOL 2011 wg poszczególnych kategorii eGFR i ACR.⁴⁷

	Albuminuria category (mg/g)			Total
	A1 (<30)	A2 (30–299)	A3 (≥300)	
eGFR category (mL/min/1.73 m²)				
G1 (≥90)	74.13	2.30	0.18	76.60
G2 (60–89)	19.99	1.32	0.20	21.51
G3a (45–59)	1.04	0.24	0.14	1.42
G3b (30–44)	0.22	0.04	0.13	0.38
G4 (15–29)	0.00	0.00	0.04	0.04
G5 (<15)	0.02	0.02	0.00	0.04
Total	95.40	3.92	0.68	100.00

Najbardziej kompleksowe dane zagraniczne kategoryzujące PChN są dostępne w populacji francuskiej (badanie CKD-REIN⁵⁶) dla dorosłych pacjentów z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m² (N=3033). Badanie było prospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w 40 placówkach służby zdrowia z ambulatoryjną opieką nefrologiczną. Próba była reprezentatywna geograficznie (Tab. 24). W tej populacji, 82% miało eGFR poniżej 45 ml min/1,73 m², a 41% chorych było w kategorii G4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²).

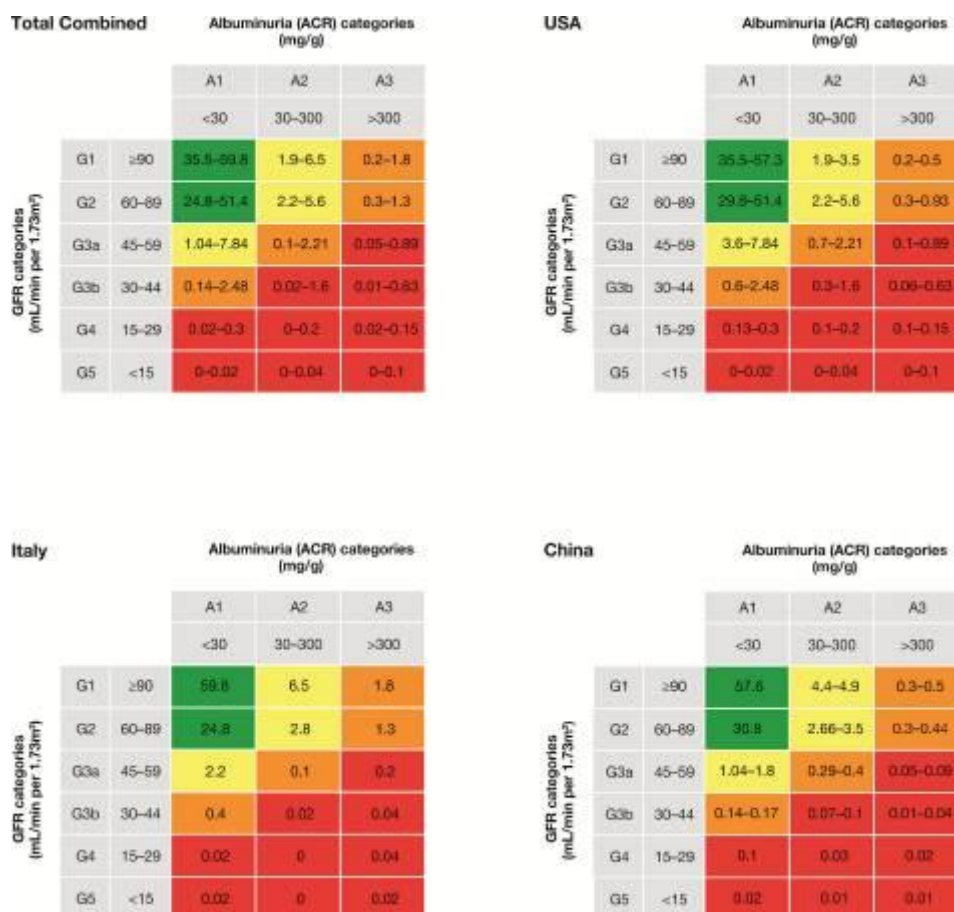
Tab. 24. Odsetek pacjentów według kategorii eGFR i albuminurii oraz podgrup ryzyka zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012 (badanie CKD-REIN; dorośli pacjenci z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m²)⁵⁶.

All		Albuminuria stages, description and range (mg/mmol)				Missing	Total	
		A1	A2	A3				
		Normal <3	High 3-29	Very high 30-199	Nephrotic ≥200			
GFR stages, range in ml/min/ 1.73m ²	G2	60-90	27 0.9%	16 0.53%	6 0.2%	3 0.1%	12 0.4%	64 2.1%
	G3A	45-59	183 6.0%	134 4.4%	101 3.3%	15 0.5%	38 1.3%	471 15.5%
	G3B	30-44	340 11.2%	327 10.8%	280 9.2%	50 1.7%	138 4.6%	1135 37.4%
	G4	15-29	185 6.1%	349 11.5%	449 14.8%	124 4.1%	133 4.4%	1240 40.9%
	G5	<15	7 0.2%	21 0.7%	50 1.7%	26 0.9%	19 0.6%	123 4.1%
Total			742 24.5%	847 27.9%	886 29.2%	218 7.2%	340 11.2%	3033 100%

Na podstawie badania CKD-REIN oszacowano, że pacjenci z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² oraz ACR ≥30 mg/g stanowią 46,4% wszystkich chorych w stadium G3-G4, z czego pacjenci z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m² oraz ACR 30-200 mg/g stanowią 13,8% wszystkich chorych w stadium G3-G4.

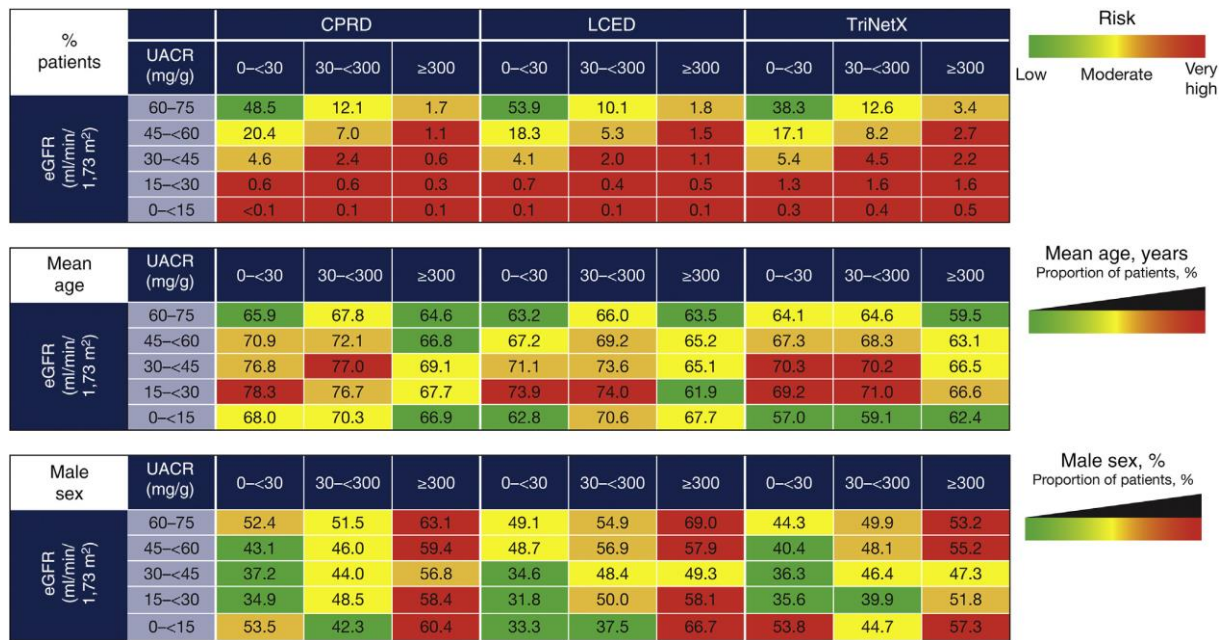
Dane dla poszczególnych kategorii eGFR i ACR zidentyfikowano również dla Włoch (1 badanie), USA (5 badań) i Chin (2 badania) - patrz rycina poniżej.⁵⁷

Rys. 29. Rozpowszechnienie poszczególnych kategorii eGFR i ACR w populacji USA, Włoch i Chin.



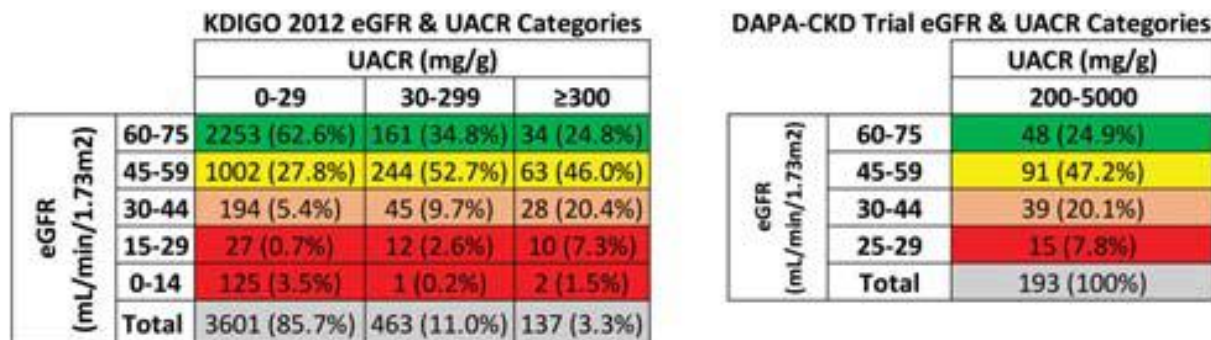
Najnowsze wyniki międzynarodowego badania obserwacyjnego DISCOVER CKD, w których dane pacjentów pochodzą z trzech różnych baz danych: UK CPRD (Clinical Practice Research Datalink), US LCED (Limited Claims and Electronic Health Record Dataset) i US TriNetX, wskazują na następujący rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 - patrz rycina poniżej.³⁸

Rys. 30. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 w badaniu DISCOVER CKD.³⁸



Z kolei wyniki badania DISCOVER CKD na podstawie danych z bazy LCED i HealthVerity wskazują na następujący rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 oraz kryteriów włączenia do badania DAPA-CKD¹⁰ - patrz ryciny poniżej.⁵⁸

Rys. 31. Rozkład pacjentów w poszczególnych zakresach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 oraz kryteriów włączenia do badania DAPA-CKD - badanie DISCOVER CKD.⁵⁸



Inna publikacja z badania DISCOVER CKD również na podstawie danych z bazy LCED i HealthVerity wskazuje na nieco inny rozkład pacjentów w zależności od kategorii PChN wg KDIGO 2012 oraz kryteriów włączenia do badania DAPA-CKD¹⁰ - patrz ryciny poniżej.²

Rys. 32. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 - badanie DISCOVER CKD.²

		UACR (mg/g)			Total
		0-30	30-<300	≥300	(n = 4,232)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	60-75	1,893 (82.6%)	333 (14.5%)	67 (2.9%)	2,293 (54.2%)
	45-<60	957 (68.8%)	346 (24.9%)	89 (6.4%)	1,392 (32.9%)
	30-<45	148 (57.1%)	76 (29.3%)	35 (13.5%)	259 (6.1%)
	15-<30	21 (36.2%)	15 (25.9%)	22 (37.9%)	58 (1.4%)
	0-<15	218 (94.8%)	6 (2.6%)	6 (2.6%)	230 (5.4%)
	Total	3,237 (76.5%)	776 (18.3%)	219 (5.2%)	

Rys. 33. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR u chorych z UACR 200-5000 mg/g (zgodnie z kryteriami włączenia do badania DAPA-CKD) - badanie DISCOVER CKD.²

		200-5,000 (n = 281)
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	60-75	91 (32.4%)
	45-<60	132 (47.0%)
	30-<45	45 (16.0%)
	25-<30	13 (4.6%)

Z danych pacjentów zawartych w bazie *Henry Ford Health System* (HFHS) wynika, że w grupie chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² pacjenci z UACR 30-199 mg/g stanowią 24%.^{3,4}

Tab. 25. Liczba i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach UACR i eGFR na podstawie rejestru *Henry Ford Health System* (HFHS, USA) - Olufade 2021.^{3,4}

eGFR/UACR	0-29, N=4 331	30-199, N=1 354	200-5000, N=872	Łącznie, N=6557
60-75	2691 (73,2)	676 (18,4)	309 (8,4)	3676 (56,1)
45 do <60	1275 (62,6)	466 (22,9)	297 (14,6)	2038 (31,1)
30 do <45	337 (45,7)	186 (25,2)	215 (29,1)	738 (11,3)
25 do <30	28 (27,7)	26 (24,8)	51 (48,6)	105 (1,6)

Dane pochodzące z tego samego rejestru dotyczące większej liczby chorych wskazują na 24% chorych z UACR 30-199 mg/g również w grupie chorych z G3-G4 (eGFR 15-60 ml/min/1,73 m²).⁵

Tab. 26. Liczba i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach UACR i eGFR na podstawie rejestru *Henry Ford Health System* (HFHS) - Olufade 2019.⁵

UACR/eGFR	PChN 2, N=20 950 (71,5%)	PChN 3a, N=5 467 (18,7%)	PChN 3b, N=2 140 (7,3%)	PChN 4, N=746 (2,5%)	Łącznie
<30	7 022 (33,5)	1 549 (28,3)	432 (20,2)	74 (9,9)	9 077 (31,0)
30-199	1 940 (9,3)	655 (12,0)	279 (13,0)	71 (9,5)	2 945 (10,1)

UACR/eGFR	PChN 2, N=20 950 (71,5%)	PChN 3a, N=5 467 (18,7%)	PChN 3b, N=2 140 (7,3%)	PChN 4, N=746 (2,5%)	Łącznie
200-5000	917 (4,4)	492 (9,0)	366 (17,1)	175 (23,5)	1 950 (6,7)
>5000	28 (0,1)	31 (0,6)	24 (1,1)	24 (3,2)	107 (0,4)
Brak danych	11 043 (52,7)	2 740 (50,1)	1 039 (48,6)	402 (53,9)	15 224 (52,0)

2.1.6 Obciążenie chorobą

Dane epidemiologiczne w pełni uzasadniają stwierdzenie, że przewlekła choroba nerek jest poważnym problemem społecznym.¹¹ Przewlekła choroba nerek jest traktowana jako jedna z chorób cywilizacyjnych (obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości i chorób sercowo-naczyniowych) i stała się celem działań, które mają poprawić metody zapobiegania, wczesnego wykrywania i leczenia chorób nerek. W przyszłości ma to pozwolić na poprawę rokowania u chorych oraz na zmniejszenie stale wzrastających kosztów ich leczenia, rehabilitacji i udzielanej im pomocy socjalnej.⁵²

Przewlekła choroba nerek ma te same naczyniowe czynniki ryzyka co udar mózgu - nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, otyłość i dyslipidemię. Nierozpoznana i nieleczona choroba postępuje niezauważenie i doprowadza do przedwczesnej śmierci lub do całkowitej niewydolności nerek.⁵³ U chorych z eGFR 45-59 ml/min/1,73 m², ryzyko chorób serowo-naczyniowych jest zwiększone o 43%, a u osób z eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m² ryzyko wzrasta o 343%.⁵⁹

Zgodnie z najnowszym raportem USRDS z 2022 roku, u pacjentów z PChN ≥ 66 r.ż. ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych jest niemal dwukrotnie wyższe w porównaniu do osób bez PChN, przy czym ryzyko wystąpienia:

- niewydolności serca wzrasta ponad 4-krotnie;
- zawału serca wzrasta niemal 4-krotnie;
- udaru wzrasta niemal 2,5-krotnie.⁶⁰

Około 80% pacjentów z PChN w stadium 3-4 przyjmuje standardowe leczenie w postaci m.in. ACEI lub ARB, mimo to u ok. 65% następuje progresja do kolejnego stadium PChN. U około połowy pacjentów z PChN w stopniu 4 w ciągu 5 lat obserwowana jest progresja do leczenia nerkozastępczego lub zgonu, przy czym bardziej prawdopodobny jest zgon niż rozpoczęcie dializ.^{27,61}

Szacuje się, że w Polsce co roku z powodu niewykrzycia PChN umiera przedwcześnie około 80 000 osób, co skraca średnią długość życia w Polsce o ponad 2 lata. Wczesne rozpoznanie choroby pozwala znacznie spowolnić jej postęp poprzez wdrożenie odpowiednich procedur farmakologicznych i dietetycznych.⁵³

Przewlekła choroba nerek zwiększa wielokrotnie ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych (zawał, udar, niewydolność serca) oraz prawdopodobieństwo choroby nowotworowej. Choroba ta pogarsza rokowanie co do długości życia pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, cukrzycą lub nowotworami. Z kolei właściwe leczenie przewlekłej choroby nerek zmniejsza ryzyko przedwczesnej śmierci. Wielokrotnie wykazano, że odpowiednio wczesne objęcie pacjentów opieką nefrologiczną zwiększa szanse przeżycia i dobrego stanu klinicznego pacjentów, zmniejsza

współchorobowość i konieczność leczenia nerkozastępczego, a u tych, którzy takiego leczenia wymagają zwiększa szanse na przeszczepienie nerki i dializoterapię domową.⁵³

Rozwój i postęp PChN są związane zarówno z obniżeniem jakości życia pacjentów, jak i wzrostem kosztów opieki zdrowotnej. Interwencje i inicjatywy zapobiegają progresji PChN, zwłaszcza w późniejszych stadiach choroby oraz opóźniają konieczność dializy, mogą poprawić samopoczucie pacjentów i ograniczyć rosnące obciążenie ekonomiczne PChN⁶².

Na podstawie 78 badań włączonych do przeglądu systematycznego literatury z 2020 r. wykazano konsekwentny wzrost obciążeń budżetowych wynikających z postępu PChN i przechodzenia do kolejnych kategorii zawansowania choroby. Z perspektywy płatnika wykazano, że progresja od kategorii G1-2 do kategorii G3a-3b była związana z 1,1-1,7-krotnym wzrostem rocznego kosztu w przeliczeniu na pacjenta, a przejście od stadium G3 do G4-5 wiązało się z 1,3-4,2-krotnym wzrostem kosztów. Dodatkowo, użyteczności stanów zdrowia (jakość życia) wahały się od 0,80 do 0,86 dla kategorii G1-3 i spadły do 0,73-0,79 dla kategorii G4-5.⁶³

2.1.6.1 Jakość życia

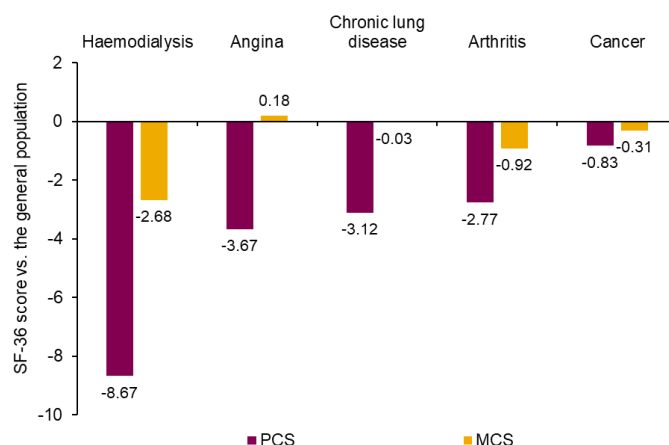
Systematycznej oceny dowodów naukowych dedykowanych do oceny jakości życia i użyteczności stanów zdrowia w PChN dokonano w oparciu o wyniki 17 badań włączonych do przeglądu literatury z 2020 r. Autorzy wskazują, że istnieją dowody na to, że **jakość życia zmniejsza się wraz ze wzrostem ciężkości PChN.** Ograniczeniem są heterogeniczne dane, a w niektórych przypadkach sprzeczne. Przyczyny pogorszenia jakości życia wraz z progresją choroby wymagają dalszych badań, ale mogą wiązać się ze **zwiększającą się częstością powikłań, takich jak niewydolność serca, czy pogorszenie czynności nerek,** co może mieć istotny wpływ na HRQoL.⁶⁴

Użyteczności stanów zdrowia spadały wraz z progresją CKD (niższy eGFR) w wielu instrumentach HRQoL (HUI2, SF-6D, EQ-5D-3L i HUI3). Użyteczność oceniona za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L u pacjentów niedializowanych wahała się od 0,85 (G2) do 0,73 (G5).

Dializoterapia była związana z najgorszą jakością życia, pacjenci z CKD po przeszczepieniu mieli podwyższony HRQoL.^{64,65}

Badanie przeprowadzone w grupie 134 pacjentów hemodializowanych wykazało, że pacjenci z ESKD poddawani hemodializie doświadczyli niższych wyników funkcjonowania fizycznego i psychicznego SF-36 w porównaniu z populacją ogólną niż pacjenci z innymi chorobami przewlekłymi, takimi jak niewydolność serca, przewlekłe choroby płuc, zapalenie stawów i choroby nowotworowe.⁶⁶

Rys. 34. Spadek wyniku SF-36 u pacjentów hemodializowanych w porównaniu do populacji ogólnej.



SF-36 MCS: składowa psychiczna; SF-36 PCS: składowa fizyczna.

W celu pomiaru obciążenia chorobą wykorzystano wskaźnik DALY oznaczający lata życia skorygowane niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*). Wskaźnik ten wyraża lata życia utracone wskutek przedwczesnego zgonu bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku doznanego urazu lub choroby. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Wskaźnik DALY obliczany jest jako utraconych lat życia (YLL, ang. *Years of Life Lost*) z powodu przedwczesnej umieralności w populacji i lat przeżytych w niepełnosprawności (YLD, ang. *Disability adjusted Life Years*) dla osób żyjących z daną jednostką chorobową lub jej skutkami.⁶⁷

Zgodnie z danymi Instytutu Pomiaru i Oceny Zdrowia (IHME, ang. *Institute for Health Metrics and Evaluation*) na temat globalnych obciążeń chorobami przewlekła choroba nerek w 2019 r. w Polsce przyczyniła się do utraty 116 934,88 lat życia w zdrowiu (0,92% DALY utraconych z powodu wszystkich chorób w Polsce)⁶⁸ – patrz tabela poniżej.

Tab. 27. PChN - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD* (liczba/współczynnik na 100 000 osób).⁶⁸

DALY	YLL	YLD
116 934,88 / 304,25	37 946,37 / 98,73	78 988,51 / 205,51

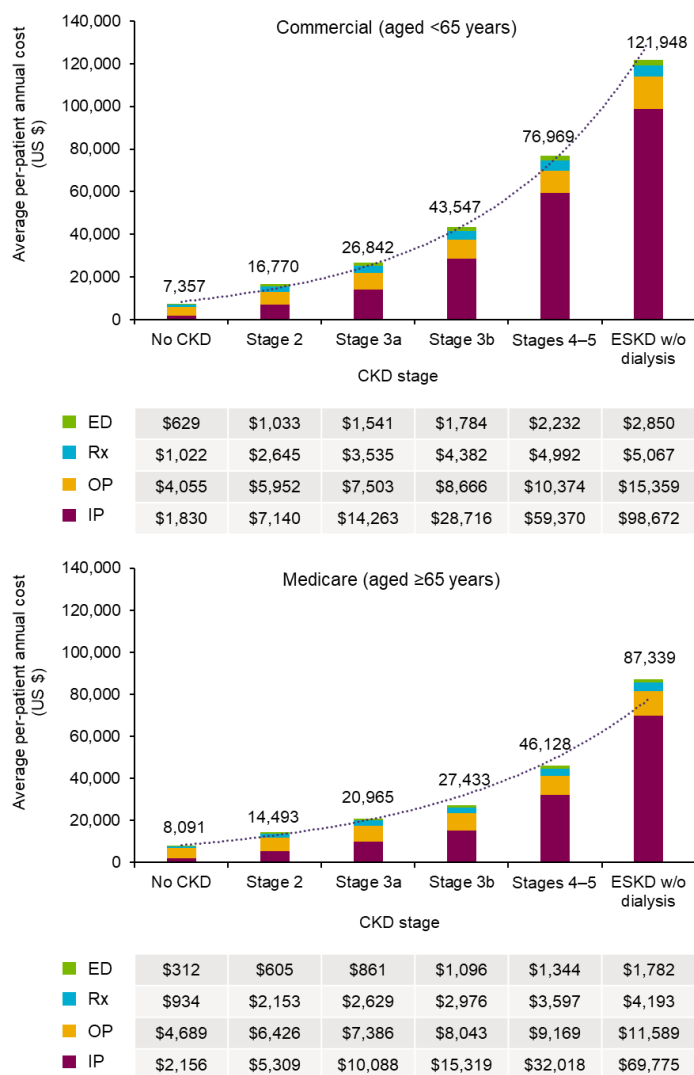
2.1.6.2 Bezpośrednie koszty leczenia przewlekłej choroby nerek

Na całym świecie w krajach rozwiniętych 2-3% rocznego budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia pochłania leczenie schyłkowej niewydolności nerek, osiągając poziom 7% w USA.^{69,70} Koszty bezpośrednie i pośrednie terapii pacjentów z PChN cały czas zwiększają się wraz z progresją choroby. W USA koszt PChN to 87 mld USD, a leczenie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek to koszt 37 mld USD.⁷¹

Bezpośrednie koszty związane z PChN rosną z każdym stadium PChN, przy czym koszty znacznie wzrastają w porównaniu z pacjentami bez PChN nawet we wczesnych stadiach choroby. Badanie przeprowadzone w USA wykazało, że średnie roczne koszty ogólne rosną wykładniczo wraz z postępowaniem stadium:

- w grupie komercyjnych ubezpieczeń medycznych: od 7 537 USD (bez PChN) do 26 842 USD (G3a) i 76 969 USD (G4-5);
- w grupie Medicare: 8 091 USD (bez PChN) do 20 965 USD (G3a) i 46 178 USD (G4-5).

Rys. 35. Średnie roczne koszty PChN w przeliczeniu na 1 pacjenta w zależności od stadium choroby.

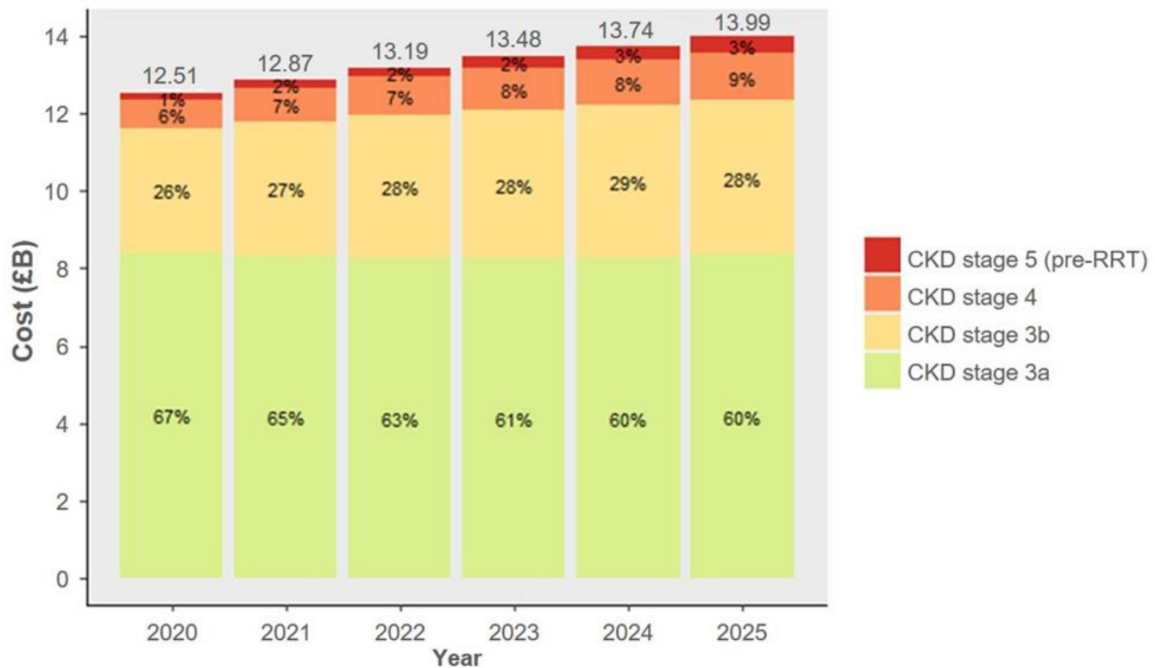


ED: oddział ratunkowy; ESKD: schyłkowa choroba nerek; IP: hospitalizacja; OP: opieka ambulatoryjna; Rx: wizyta recepturowa.

Zgodnie z wynikami badania INSIDE-CKD, roczne koszty związane z PChN w latach 2020-2025 w Wielkiej Brytanii wzrosną liniowo z poziomu 12,51 mld GBP do 13,99 mld GBP. Najwyższy bezwzględny wzrost kosztów prognozowany jest w stadium 3b (0,75 mld GBP), natomiast względny - w stadium 5 (ok. 3-krotny wzrost z 0,14 do 0,41 mld GBP).⁷²

Rys. 36. Prognozowane koszty PChN w Wielkiej Brytanii w latach 2020-2025 - wyniki badania INSIDE-CKD.⁷²

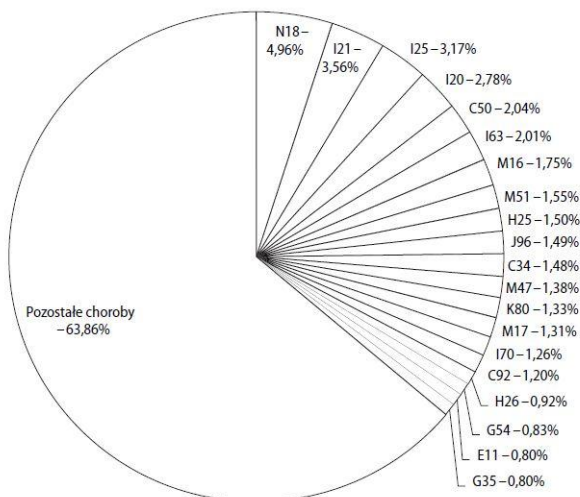
Figure: Modelled annual healthcare costs associated with CKD in the UK^a



^aCosts for CKD stage 1 and 2 were assumed to be 0

Koszt leczenia wszystkich przewlekłych chorób niezakaźnych (bez refundacji leków) w Polsce wyniósł w 2014 roku 23,8 mld PLN (wszystkie koszty medyczne poza kosztami refundacji leków, w tym m.in. koszty hospitalizacji, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej).⁷³ Przewlekła niewydolność nerek (N18) należy do przewlekłych chorób niezakaźnych, które generują największe koszty leczenia (bez refundacji leków i POZ) - 4,96%. Kolejnymi jednostkami chorobowymi generującymi największe koszty leczenia są: ostry zawał serca (I21) oraz przewlekła choroba niedokrwienna serca (I25) (patrz poniższy wykres).⁷³

Rys. 37. Struktura kosztów bezpośrednich przewlekłych chorób niezakaźnych w Polsce w 2014 r. (bez refundacji leków i POZ).⁷³



N18 - Przewlekła niewydolność nerek; I21 - Ostry zawał mięśnia sercowego; I25 - Przewlekła choroba niedokrwienna serca; I20 - Choroba niedokrwienna serca; C50 - Nowotwór złośliwy piersi; I63 - Zawał mózgu; M16 - Koksartroza; M51 - Inne choroby krążka międzykręgowego; H25 - Zaćma starcza; J96 - niewydolność oddechowa niesklasyfikowana gdzie indziej; C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca; M47 - Zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa; K80 - Kamica żółciowa; M17 - Gonartroza; I70 - Miażdżycza; C92 - Białaczka szpikowa; H26 - Inne postacie zaćmy; G54 - Zaburzenia korzeni i splotów nerwowych; E11- Cukrzyca insulinoniezależna; G35 - Stwardnienie rozsiane.

Łączne wydatki NFZ na leczenie pacjentów z rozpoznaniem PChN (kody ICD-10: N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w latach 2013-2015 stopniowo wzrastały z 1 408 mln PLN w 2013 roku do 1 457 mln PLN w 2015 roku (patrz poniższa tabela).⁵³

Szczegółowe dane w podziale na poszczególne kategorie wg KDIGO nie są dostępne w Polsce.

Tab. 28. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w latach 2013-2015.⁵³

Rok	Wydatki NFZ pacjenci z PChN niedializowani (PLN)	Wydatki NFZ pacjenci z PChN dializowani	Wydatki NFZ pacjenci z PChN ogółem
2013	64 833 996	1 342 695 733	1 407 529 729
2014	66 908 616	1 365 121 163	1 432 029 779
2015	68 950 997	1 387 842 401	1 456 793 398

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ dotyczące rozkładu wydatków NFZ w 2015 roku na pacjentów, którzy skorzystali ze świadczeń zdrowotnych przynajmniej jeden raz w danym roku, a jako rozpoznanie zasadnicze przypisano im jeden z następujących kodów ICD-10: N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19.⁵³

Tab. 29. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w 2015 roku w podziale na rodzaje świadczeń.⁵³

	Wydatki NFZ pacjenci z PChN niedializowani	Wydatki NFZ pacjenci z PChN dializowani	Wydatki NFZ pacjenci z PChN ogółem
AOS	14 796 371 (94%)	984 152 (6%)	15 780 523
SZP	54 141 705 (30%)	126 124 958 (70%)	180 266 663
POZ	7 168 (86%)	1 184 (14%)	8 352
REH	5 753 (49%)	5 957 (51%)	11 710
SOK		1 260 726 150 (100%)	1 260 726 150
Łącznie	68 950 997 (5%)	1 387 842 401 (95%)	1 456 793 398

AOS - Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna; SZP - Opieka szpitalna; POZ - Podstawowa opieka zdrowotna; REH - Rehabilitacja; SOK - Świadczenia Odrębnie Kontraktowane - dializoterapia.

2.1.6.3 Hospitalizacje

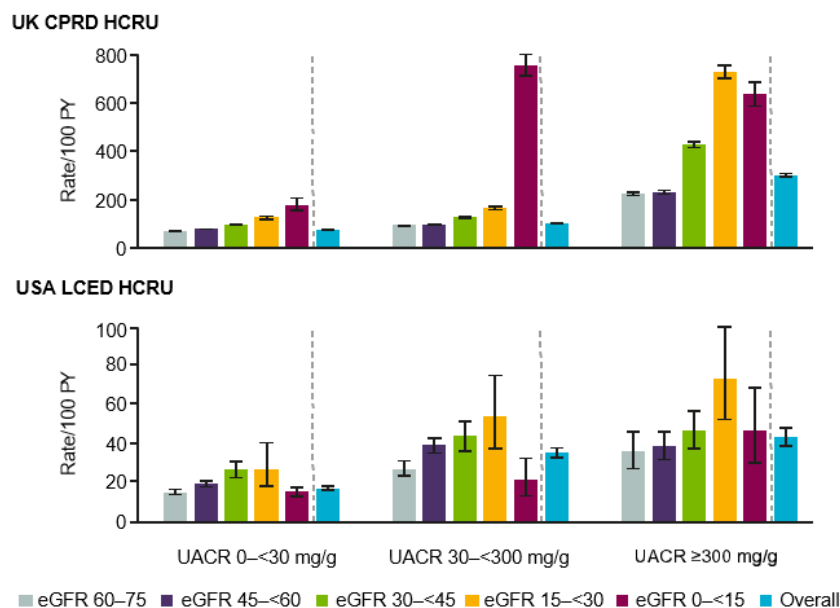
Wykazano, że pacjenci z bardziej zaawansowaną postacią PChN generują znacznie większe zużycie zasobów medycznych niż pacjenci we wcześniejszych stadiach, co podkreśla potrzebę wczesnego i proaktywnego leczenia.⁶²

PChN wiąże się z wysokimi wskaźnikami hospitalizacji, których częstości zwiększają się wraz z postępem choroby.⁷⁴

DaneUSRDS zebrane w 2020 r. wskazują, że wskaźniki hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny są **2,5 razy wyższe** u pacjentów w wieku ≥ 66 lat z PChN w porównaniu z pacjentami bez PChN (473,23 vs 194,98 na 1000 pacjentolat, skorygowane o wiek, płeć i rasę/pochodzenie etniczne).⁷⁵ **Okolo 50% pacjentów niedializowanych jest hospitalizowanych średnio co 3-5 lat.**^{74,76}

Analiza kohorty DISCOVER CKD z 2020 roku, obejmująca pacjentów z USA i Wielkiej Brytanii, również wykazała **wzrost zużycia zasobów medycznych wraz z progresją choroby, w tym hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych. Wskaźniki hospitalizacji rosły wraz ze wzrostem UACR i spadkiem eGFR.** Istotny wzrost hospitalizacji można zauważyć już w grupie chorych z UACR 30-<300 mg/g.⁷⁷

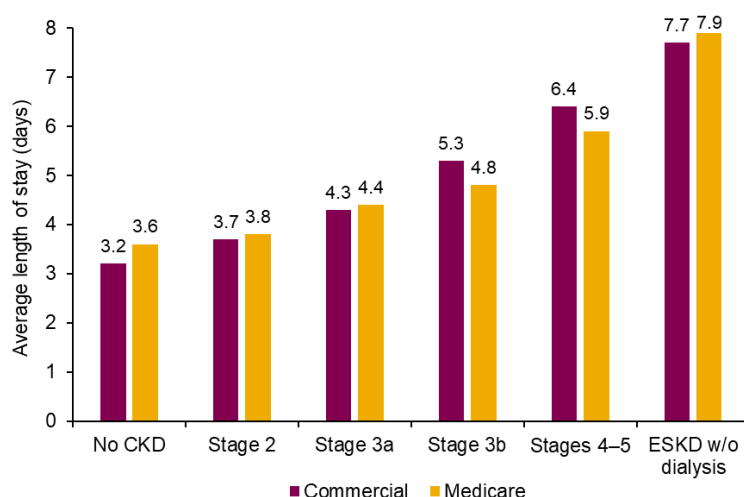
Rys. 38. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.⁷⁷



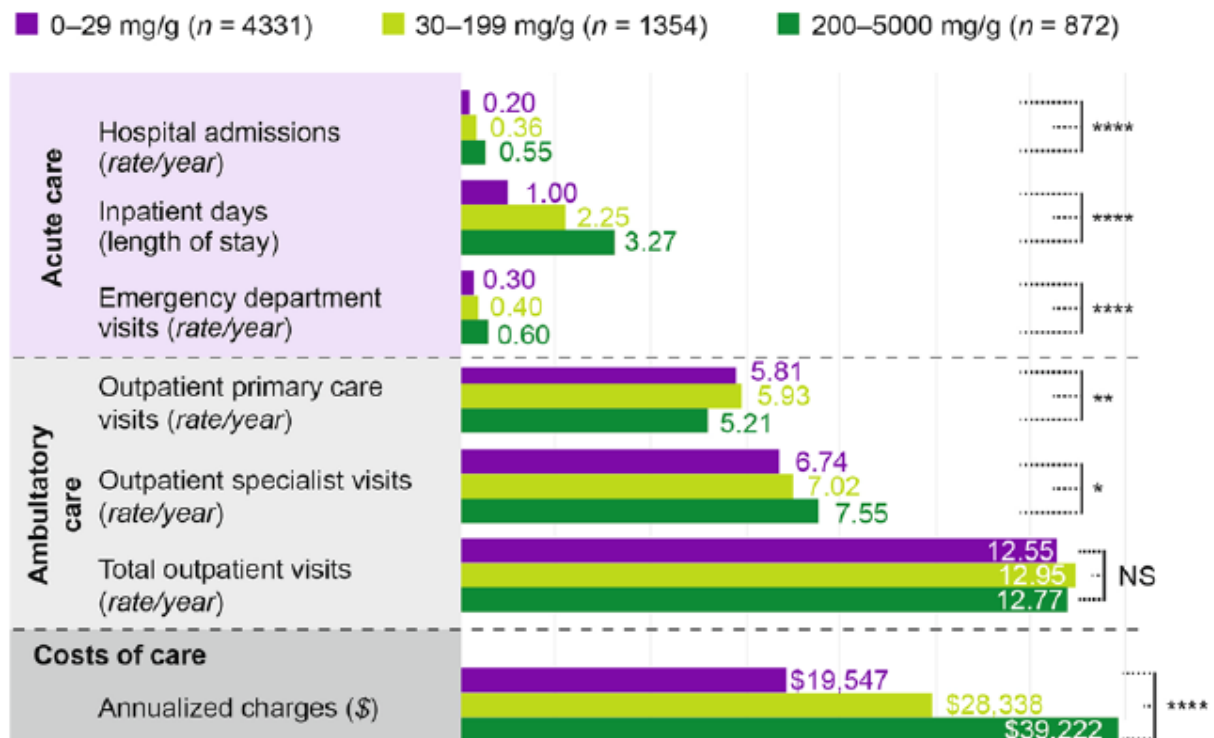
Stłpki błędów oznaczają 95% przedziały ufności. eGFR w ml/min/1,73 m². Pionowe przerywane linie mają wizualnie oddzielić grupy eGFR od ogólnych grup. CPRD: *Clinical Practice Research Datalink UK*; LCED: *Limited Claims and Electronic Health Record Database USA*; PY: osobo-lata.

W badaniu z 2017 r. obejmującym 106 050 pacjentów z PChN w USA dodatkowo wykazano, że średni czas pobytu w szpitalu pacjentów z PChN wydłużał się z każdym stadiem PChN, przy czym nawet wczesne stadia PChN skutkowały wydłużeniem pobytu w szpitalu w porównaniu z pacjentami bez PChN.⁷⁸

Rys. 39. Średnia długość pobytu w szpitalu w zależności od kategorii PChN.



Analiza zużycia zasobów medycznych i kosztów w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat na podstawie danych 6557 pacjentów z PChN z 2019 r. ujętych w *Henry Ford Health System* również wskazuje na konieczność rozpoczęcia leczenia PChN we wczesnych stadiach przy UACR 30-199 mg/g - po 5 latach w grupie pacjentów z wyjściowym UACR 30-199 mg/g obserwowano mniejszą częstość hospitalizacji, wizyt na szpitalnym oddziale ratunkowym i wizyt u specjalisty oraz nieznacznie większą liczbę wizyt u lekarza POZ w porównaniu do pacjentów z wyjściowym UACR 200-5000 mg/g. Ponadto, obserwowano znacznie niższe koszty opieki nad chorymi z wyjściowym UACR 30-199 mg/g w porównaniu do chorych z wyjściowym UACR 200-5000 mg/g.³

Rys. 40. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.³

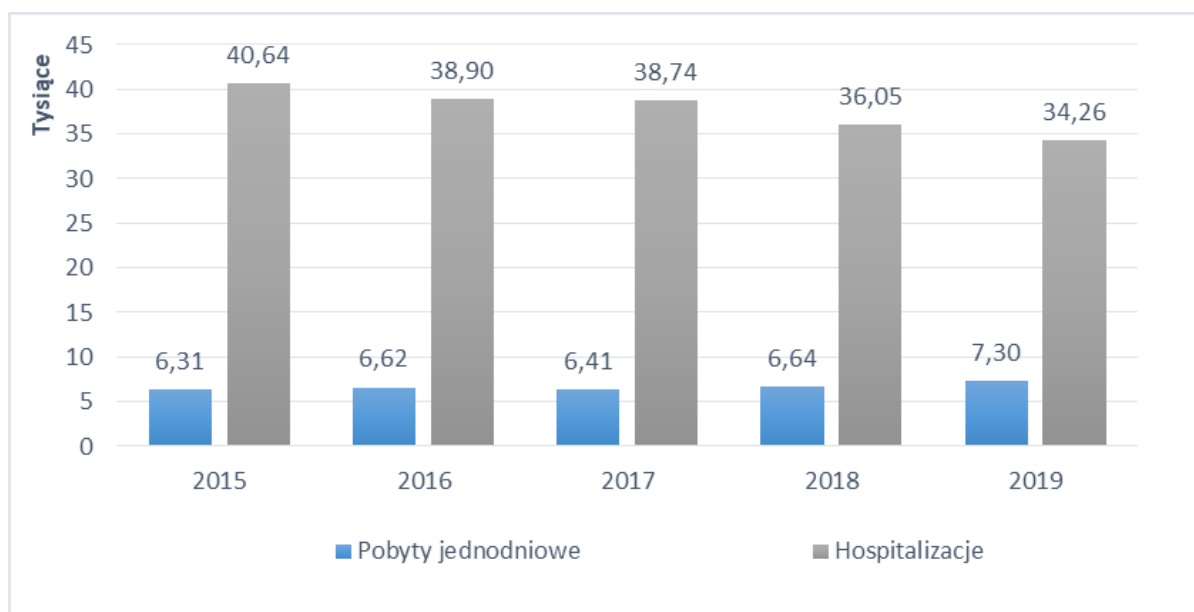
W Polsce choroby układu moczowo-płciowego są trzecią co do częstości przyczyną hospitalizacji (7,6% wszystkich hospitalizacji) - po chorobach układu krążenia, nowotworach, urazach i zatruciach. Największą częstość hospitalizacji z tego powodu obserwuje się u chorych w wieku 35-55 lat, a więc w połowie wieku produkcyjnego. Hospitalizacje z powodu PChN były w latach 2015-2017 przyczyną 404-411 dni absencji chorobowej na 1000 ubezpieczonych rocznie, a więc prawie tyle, ile wynosi absencja z powodu chorób nowotworowych (514-532 dni rocznie).⁵³

Pacjenci leczeni nerkozastępczo są często hospitalizowani. Badania z 2014 r. na 159 pacjentach leczonych nerkozastępczo wykazały, że w przeciągu ostatnich 6 miesięcy prawie połowa pacjentów była hospitalizowana, z czego hospitalizowano 62% pacjentów hemodializowanych, 43% dializowanych otrzewnowo oraz 32,5% po przeszczepieniu nerki. Wśród osób dializowanych, 18% osób było hospitalizowanych dłużej niż 2 tygodnie, a 26% - 7 dni. Wśród pacjentów dializowanych otrzewnowo 17% przebywało w szpitalu od 2 tygodni do 1 miesiąca i aż 4% osób powyżej miesiąca. 15% pacjentów po przeszczepieniu nerki było w szpitalu od 2 tygodni do 1 miesiąca.⁵³

Zgodnie z danymi Narodowego Funduszu Zdrowia pomimo zmniejszającej się systematycznie liczby hospitalizacji i pobytów jednodniowych w Polsce z powodu PChN, systematycznie rosną koszty z nimi związane (patrz poniższe wykresy).⁴³

Zgodnie z danymi NFZ w 2019 roku raportowano 34,3 tys. hospitalizacji i 7,3 tys. pobytów jednodniowych z powodu PChN - u pacjentów z rozpoznaniem (przyczyną główną) wg ICD-10 z następującej listy: N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19.⁴³

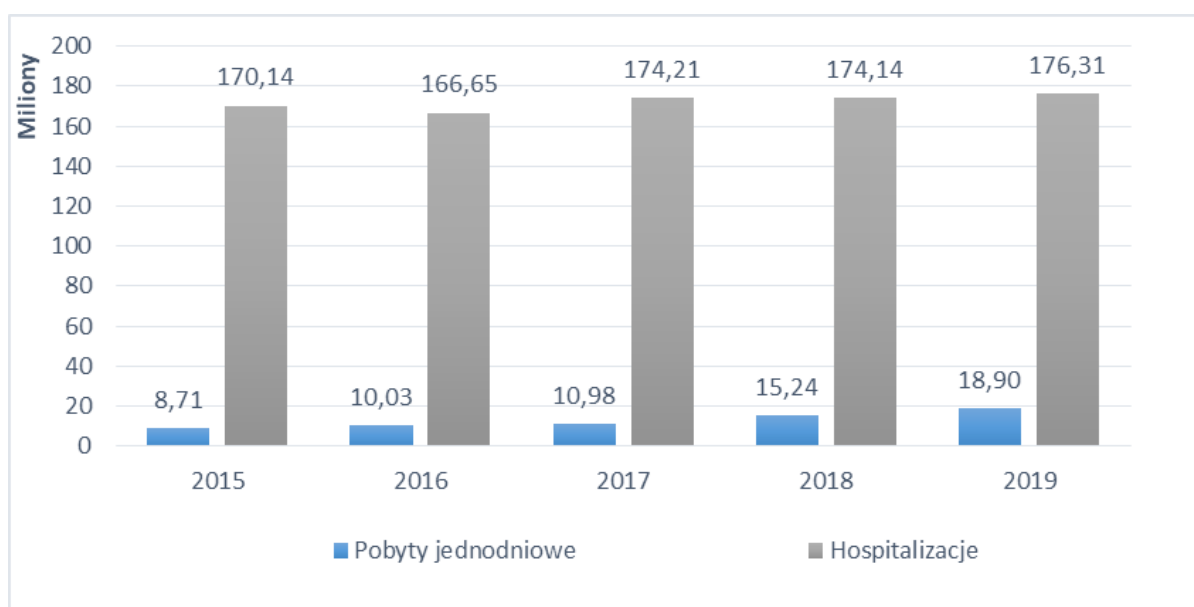
Rys. 41. Liczba hospitalizacji i pobyków jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.⁴³



Statystyki dotyczące liczby hospitalizacji i pobyków jednodniowych obejmują pobyt pacjenta w szpitalu trwający od daty wpisu do księgi głównej do daty wypisu (nie obejmują pobyków szpitalnych w oddziałach ratunkowych).

Koszt hospitalizacji z powodu PChN w 2019 roku w Polsce wyniósł 176,3 mln PLN, natomiast koszt pobyków jednodniowych - 18,9 mln PLN (patrz poniższy wykres).⁴³

Rys. 42. Koszty hospitalizacji i pobyków jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.⁴³



Koszty hospitalizacji oznaczają sumę kwoty refundacji świadczeń w ramach hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem (przyczyną główną) wg ICD-10 z następującej listy: N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19.

Najczęstsze hospitalizacje z rozpoznaniem przewlekłej choroby nerek obejmują przewlekłą niewydolność nerek (L83), dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym (Q51, Q52) oraz leczenie powikłań leczenia nerkozastępczego (L81, L87), podczas gdy w przypadku pobytów jednodniowych są to: dostęp naczyniowy w leczeniu nerkozastępczym (Q51, Q52), przewlekła niewydolność nerek (L83) i choroby nerek z niewydolnością nerkową (P18).⁴³

2.1.6.4 Leczenie nerkozastępcze

Do utraty czynności nerek w stopniu wymagającym wdrożenia leczenia nerkozastępczego - dializami lub przeszczepieniem nerki - dochodzi co roku w Polsce u co najmniej 6500 osób (około 170 osób na milion mieszkańców). **Na koniec roku 2018 leczono nerkozastępczo ponad 32 000 osób, a koszty ich leczenia wyniosły w roku 2018 prawie 2 mld złotych.** Liczba osób dializowanych rośnie od kilku lat o około 1,8% rocznie, a liczba osób żyjących z czynnym przeszczepem nerki zwiększa się co roku o około 6%, co będzie wymagało systematycznego zwiększania nakładów na leczenie nerkozastępcze. **Rośnie także liczba chorych podlegających długookresowej hemodializoterapii przez kilkanaście lub nawet kilkadziesiąt lat.**⁵³ Pandemia COVID-19 spowodowała okresowe zmniejszenie liczby chorych leczonych nerkozastępczo i wzrost śmiertelności wśród pacjentów dializowanych, jednak najnowsze dane za 2021 rok wskazują na powolny powrót do trendów obserwowanych przed pandemią.⁷⁹

Zgodnie z danymi Polskiego Rejestru Nefrologicznego (PRN) działającego pod patronatem Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) oraz Krajowego Konsultanta w dziedzinie nefrologii w 2021 i 2020 roku w Polsce za pomocą hemodializy, dializy otrzewnowej i przeszczepu nerki leczonych było łącznie odpowiednio **848 i 844** pacjentów w przeliczeniu na milion mieszkańców (ponad 32 tys. chorych). Dla porównania, w 2019 roku było to **888** pacjentów w przeliczeniu na milion mieszkańców.^{79,80}

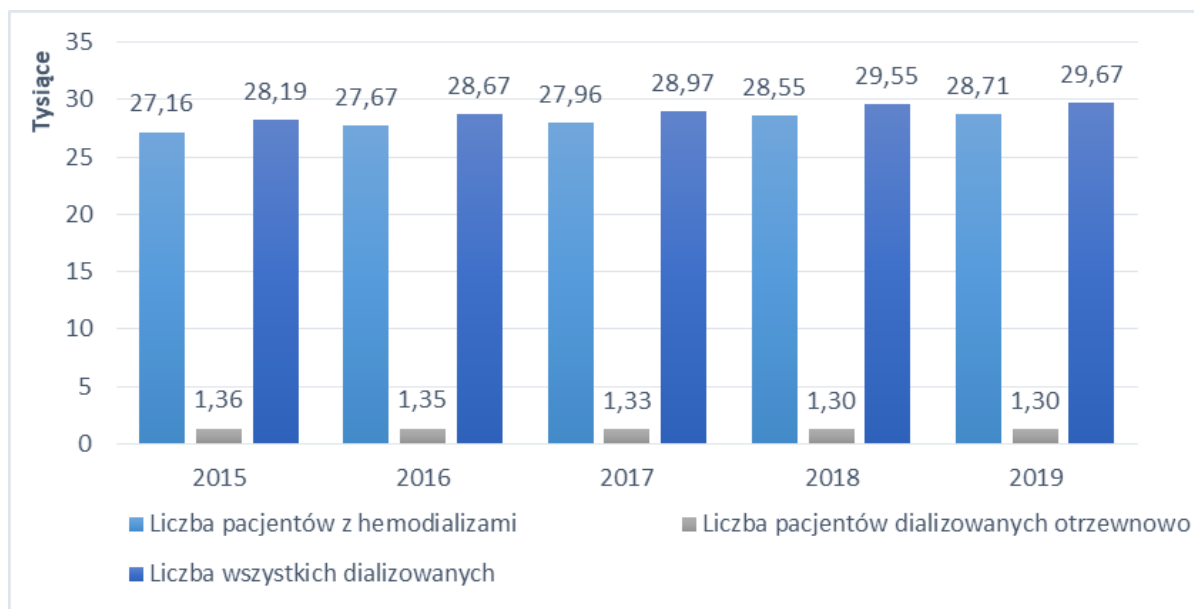
Z danych Konsultanta Krajowego w dziedzinie nefrologii wynika, że w Polsce na przestrzeni ostatnich czterech lat (2013-2016) widoczne są tendencje dotyczące spadku śmiertelności wśród pacjentów dializowanych. Mimo tego pozytywnego trendu, **śmiertelność wśród dializowanych jest wysoka i w 2016 r. wyniosła 17,7%.** Główną przyczyną śmierci pacjentów z PChN są choroby sercowo-naczyniowe.⁵³ Z kolei najnowsze dane PRN wskazują na znaczny wzrost śmiertelności wśród pacjentów dializowanych - 19,6% i 19,9% (4909 i 5080 zgonów) odpowiednio w 2021 i 2020 roku vs 15,1% w 2019 roku (3958 zgonów), co mogło być spowodowane pandemią COVID-19.^{79,80}

W latach 2015-2019 w Polsce systematycznie rosły liczby wszystkich pacjentów dializowanych (pomimo nieznacznego spadku liczb pacjentów dializowanych otrzewnowo), liczby dializ oraz roczne koszty dializ (patrz poniższe wykresy).⁴³ W 2017 roku 67% zrealizowanych i sfinansowanych przez NFZ świadczeń hemodializoterapii oraz 91% świadczeń dializy otrzewnowej było zakwalifikowanych jako leczenie ratujące życie.¹⁵

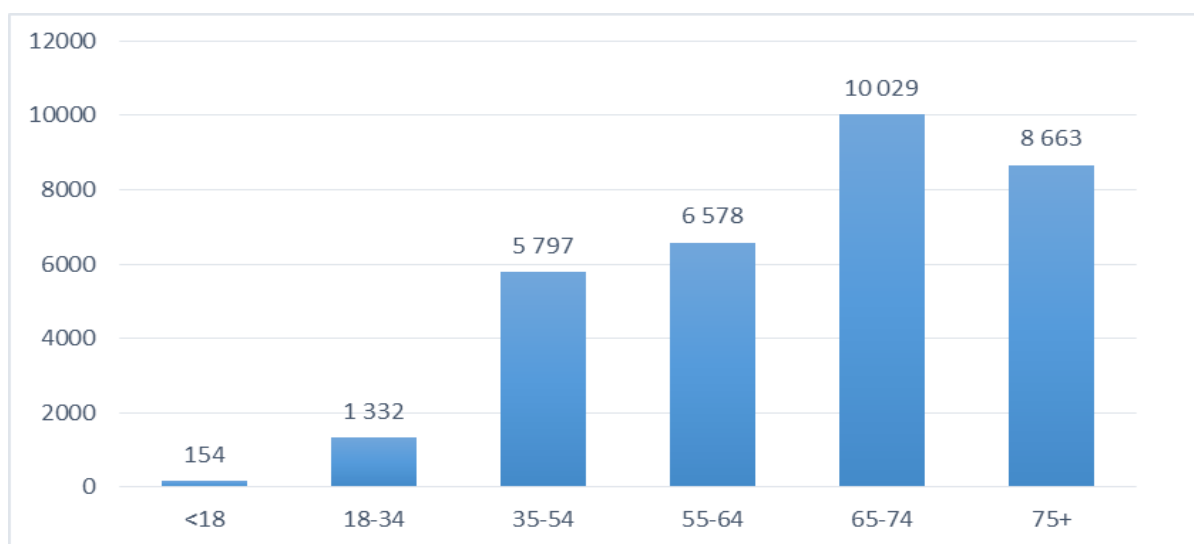
Zgodnie z danymi NFZ w 2019 roku w Polsce raportowano **29 670** pacjentów dializowanych, w tym 28 710 hemodializowanych oraz 1 300 dializowanych otrzewnowo. Najczęściej dializowani byli chorzy w wieku 65-74 lat (31%) oraz powyżej 75 r.ż. (27%).⁴³ Dane Polskiego Rejestru Nefrologicznego wskazują na znacznie niższą całkowitą liczbę

pacjentów przewlekle dializowanych w 2019 roku (21 479) i w 2018 roku (21 328), jednak liczby te najprawdopodobniej dotyczą stanu na ostatni dzień danego roku (bez uwzględnienia chorych, którzy zakończyli dializoterapię w trakcie roku na skutek przeszczepu nerki lub zgonu).⁸⁰

Rys. 43. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.⁴³



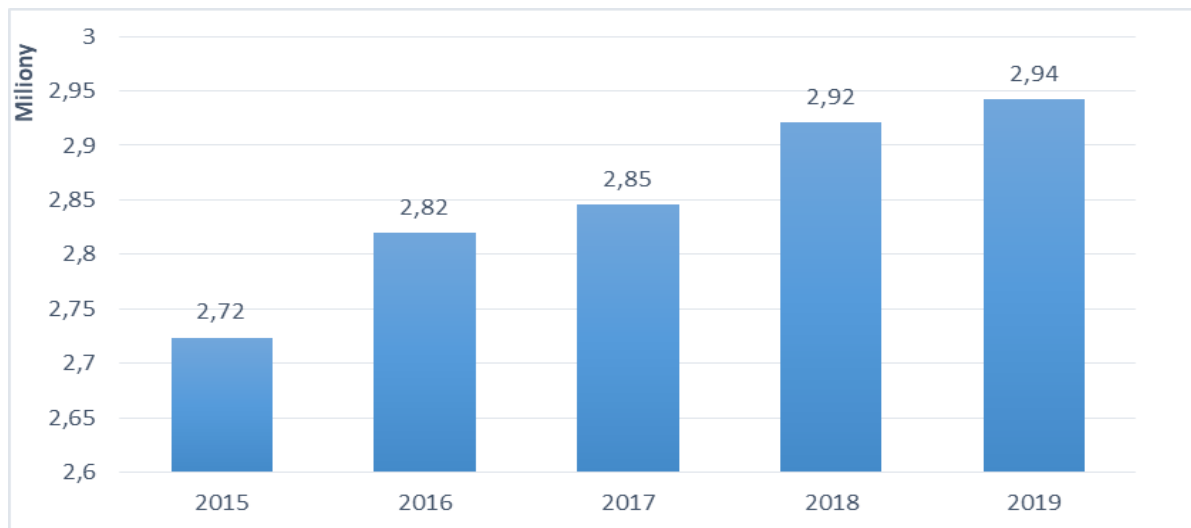
Rys. 44. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019 w podziale na poszczególne grupy wiekowe.⁴³



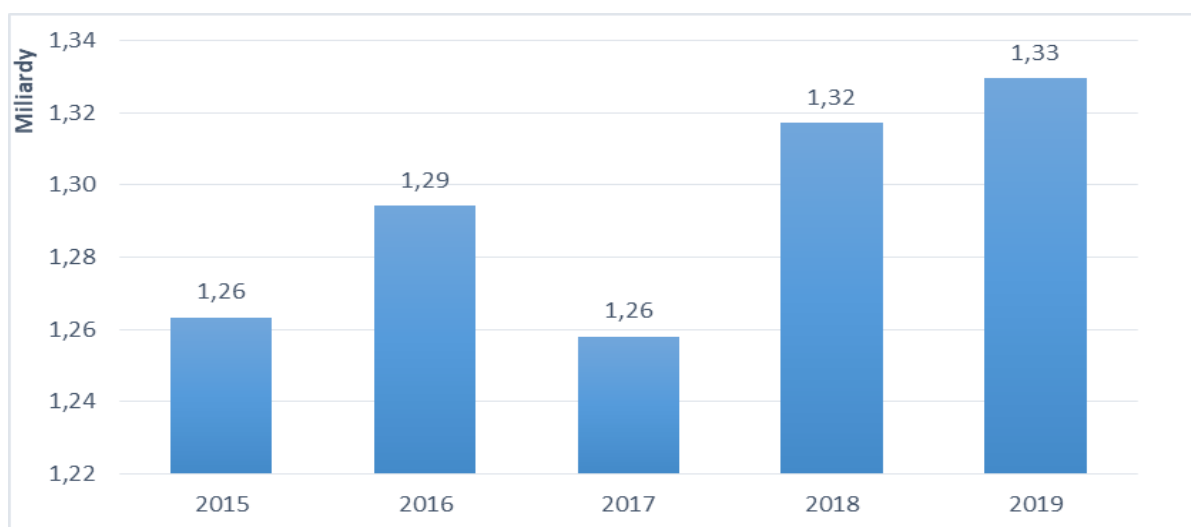
Liczba dializ z powodu PChN w Polsce wzrosła od 2,72 mln w 2015 roku do 2,94 mln w 2019 roku, co związane było ze wzrostem kosztu dializ od 1,26 mld PLN w 2015 roku do 1,33 mld PLN w 2019 roku.⁴³

Leczenie dializami to najdroższa składowa leczenia przewlekłej choroby nerek, a leczenie chorych z eGFR <15 (G5) generuje wielokrotnie wyższe koszty niż koszty związane z leczeniem mniej zaawansowanych stadiów choroby.⁸¹

Rys. 45. Liczba dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.⁴³



Rys. 46. Roczny koszt dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019.⁴³



Zgodnie z danymi Polskiego Rejestru Nefrologicznego (PRN) leczenie nerkozastępcze hemodializą (HD) i dializą otrzewnową (DO) rozpoczęło w całym 2021 roku 5 516 pacjentów (5 215 HD i 301 DO), co stanowi 144 (vs 123 w 2020 r. i 151,6 w 2019 r.) pacjentów/mln mieszkańców, z czego 55% chorych było w wieku ≥ 65 lat, a 21,3% - >75 lat. Wśród pacjentów rozpoczynających DO i HD, chorzy w wieku ≥ 65 lat stanowili odpowiednio 25% i 55%. 25,9% (vs 32% w 2020 i 2019 r.) chorych rozpoczynających dializoterapię stanowili pacjenci z nefropatią cukrzycową.⁷⁹

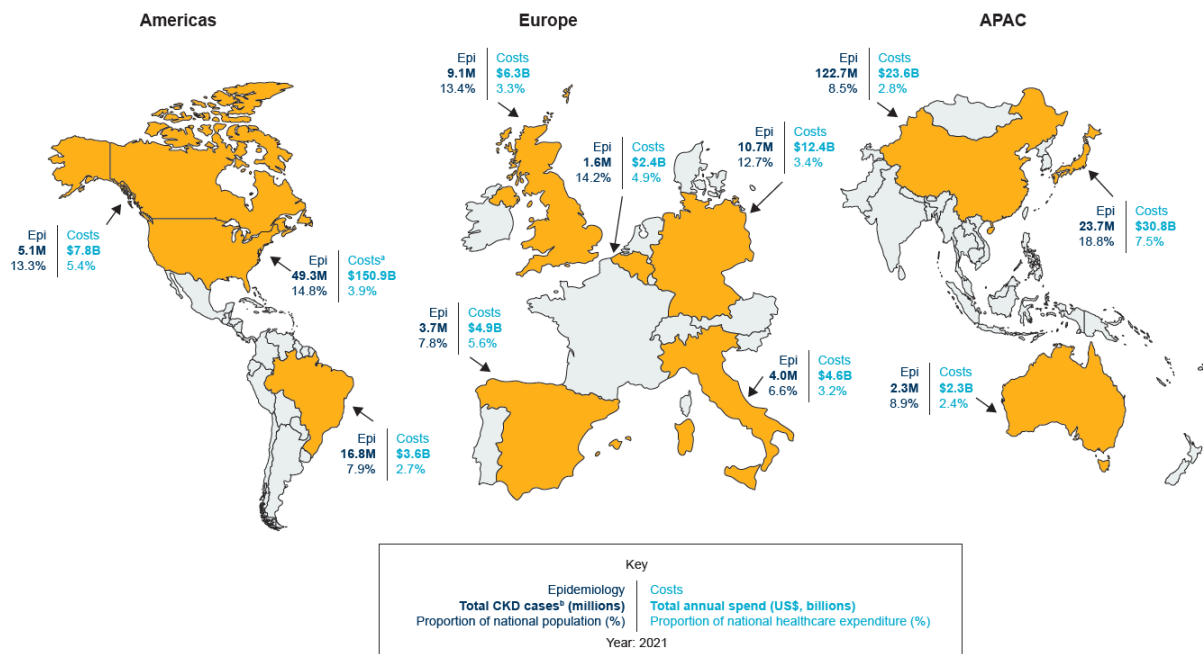
Na koniec 2021 roku dializowano łącznie 19 416 pacjentów, z czego 18 592 - metodą hemodializy, a 824 - metodą dializy otrzewnowej (95,76%:4,24%); 56% stanowili pacjenci w wieku >65 lat, a 24,1% - pacjenci w wieku >75 lat. W porównaniu do całkowitej liczby pacjentów dializowanych w 2020 roku (19 647) i w 2019 roku (21 479), zaobserwowano spadek ogólnej liczby chorych - (spadek 1,2 % w stosunku do 2020, ale już o 10,6 % w stosunku do 2019), głównie w zakresie hemodializy - 18592 pacjentów (w 2020 r. 18847 pacjentów). Zanotowaliśmy niewielki wzrost

ilości pacjentów dializowanych otrzewnowo - 824 pacjentów w 2021 vs. 800 w 2020.⁷⁹ W 2021 roku głównymi przyczynami schyłkowej niewydolności nerek była cukrzycowa choroba nerek (27,6%), kłębuszkowe zapalenie nerek (14,8%) i nefropatia nadciśnieniowa (16%).

Zgodnie z badaniem *International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA)* roczne koszty hemodializy w 2016 roku wynosiły w Polsce odpowiednio 16 899 USD i były niższe od średniej światowej (22 617 USD) oraz średniej dla krajów Europy Środkowo-Wschodniej (20 077 USD), natomiast roczne koszty dializy otrzewnowej wynosiły 21 488 USD (Polska) vs 20 524 USD (świat) vs 21 137 USD (Europa Środkowo-Wschodnia).⁸²

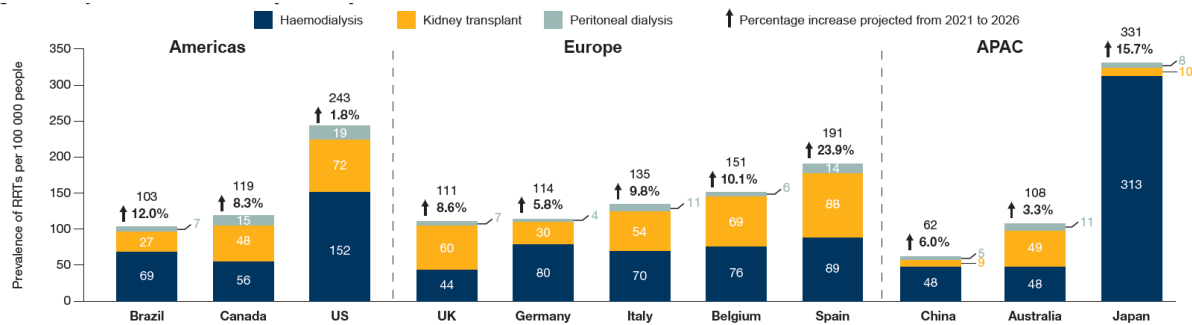
Wyniki badania INSIDE-CKD przeprowadzonego w 11 krajach świata jednoznacznie wskazują na wzrost liczby chorych wymagających terapii nerkozastępczej oraz kosztów z tym związanych w kolejnych latach - patrz rysunki poniżej.⁸³

Rys. 47. Obciążenie epidemiologiczne i ekonomiczne PChN (w tym terapią nerkozastępczą) w 2021 roku w 11 krajach świata - wyniki badania INSIDE-CKD.⁸³

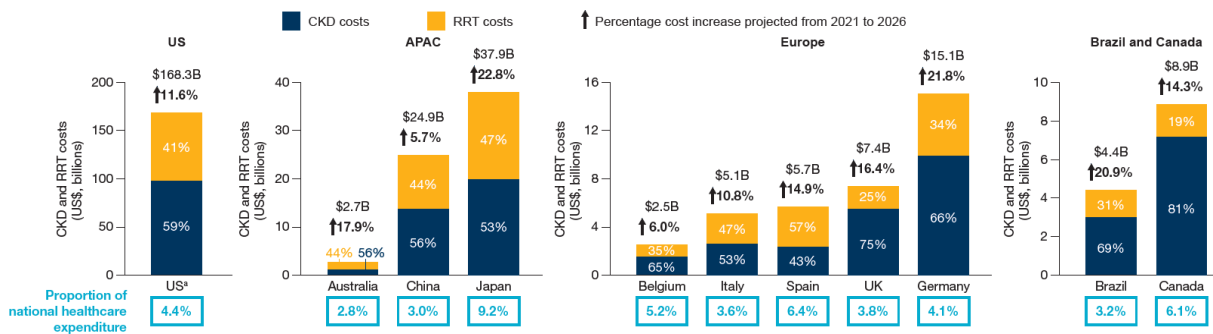


*US costs include Medicare costs only. *CKD cases include diagnosed, undiagnosed and RRT populations.
APAC, Asia-Pacific region; CKD, chronic kidney disease; Epi, epidemiology; RRT, renal replacement therapy.

Rys. 48. Prognozowany wzrost liczby pacjentów wymagających terapii nerkozastępczej w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w 11 krajach świata w 2026 roku (vs 2021 r.) - wyniki badania INSIDE CKD.⁸³



Rys. 49. Prognozowany wzrost kosztów PChN i terapii nerkozastępczej (mld USD) w 11 krajach świata w 2026 roku (vs 2021 r.) - wyniki badania INSIDE CKD.⁸³



2.1.6.5 Przeszczep nerki

Według danych Poltransplant liczba przeszczepień nerki przed pandemią COVID-19 była względnie stabilna - w 2018 roku wyniosła 927 przeszczepień, a w 2019 r. - 959 przeszczepień (w tym 52 przeszczepienia od dawców żywych).⁸⁴

Z kolei, w 2020 roku zaobserwowano wyraźny spadek liczby przeszczepionych nerek, co mogło być spowodowane pandemią COVID-19 - przeszczepiono zaledwie 748 nerek łącznie 748 biorcom (19,5/mln mieszkańców), w tym 717 od dawców zmarłych (w tym 3 przypadki to jednoczasowy przeszczep nerki i trzustki) oraz 31 nerek od dawców żywych.⁸⁵ Najnowsze dane za 2021 r. wskazują, że przeszczepiono 753 nerki łącznie 753 biorcom (19,5/mln mieszkańców,) w tym 709 biorców otrzymało nerki pochodzące od osób zmarłych, a 44 od żywych dawców.⁸⁶

Zgodnie z danymi krajowej listy osób oczekujących na przeszczepienie (KLO), na koniec 2020 roku na liście aktywnych biorców przeszczepu nerki i nerki + inny narząd było 1060 chorych, a na koniec na 2021 r. - 1 033 chorych. Obecnie liczba chorych z czynnym przeszczepem nerki w Polsce wynosi 342 pacjentów/mln mieszkańców.^{79,85}

Przeżycie chorych z przeszczepem nerki na podstawie danych Poltransplantu przedstawiono w tabeli poniżej.⁸⁵

Tab. 30. Wskaźniki przeżycia chorych z przeszczepioną nerką.⁸⁵

Dawca	Liczba biorców	1-roczone (1996-2019)	5-letnie (1996-2015)	10-letnie (1996-2010)
zmarły	Liczba faktycznie zbadanych biorców	19 996	16 716	11 510
	Liczba żyjących biorców	18 027	12 942	6 766
	Przeżycie	90%	77%	59%
żywy	Liczba faktycznie zbadanych biorców	820	623	362
	Liczba żyjących biorców	775	556	256
	Przeżycie	95%	89%	71%

Tab. 31. Najnowsze wskaźniki przeżycia chorych z przeszczepioną nerką od dawców zmarłych.⁸⁶

Dawca	Liczba biorców	1-roczone (2001-2020)	5-letnie (2001-2015)	10-letnie (2001-2010)
zmarły	Liczba faktycznie zbadanych biorców	17 906	13 970	8 782
	Liczba żyjących biorców	17 014	12 281	6 466
	Przeżycie	95%	88%	74%

Średni czas oczekiwania chorych w 2020 roku od momentu rozpoczęcia dializoterapii do otrzymania przeszczepu wynosił 913 dni (2,5 roku) dla chorych zgłoszonych do pierwszego przeszczepienia, 2 977 dni dla chorych wysokoimmunizowanych oraz 1 100 dni dla chorych zgłoszonych do przeszczepienia nerki i trzustki - znaczne wydłużenie czasu oczekiwania w przypadku chorych wysokoimmunizowanych oraz zgłoszonych do przeszczepienia nerki i trzustki w porównaniu do lat ubiegłych.

Choroby układu krążenia, zakażenia i nowotwory są odpowiedzialne kolejno za 40%, 17% i 12% zgonów ludzi z przeszczepioną nerką.^{15,53}

Liczba wykonywanych przeszczepień nerek w Polsce jest stosunkowo mała, ale stanowiła ponad 5% dializowanych na koniec roku 2017, i około 4% całkowitej liczby chorych dializowanych w 2017 roku.¹⁵

W 2017 roku wydatki na przeszczepienie nerki u chorych wyniosły ok. 45 mln PLN.¹⁵

Tab. 32. Wydatki NFZ na przeszczepienie nerki i kwalifikację do przeszczepienia w 2017 roku.¹⁵

Świadczenie	Liczba hospitalizacji 2017	Średnia wartość hospitalizacji, PLN	Koszt, PLN
Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	1 008	40 271,97	40 594 145,76
Przeszczepienie nerki < 18 r.ż.	21	43 728,58	918 300,18
Przeszczepienie nerki i trzustki	30	122 152,73	3 664 581,90
Kwalifikacja do przeszczepu nerki - badanie wstępne	449	1 819,05	816 753,45

Świadczenie	Liczba hospitalizacji 2017	Średnia wartość hospitalizacji, PLN	Koszt, PLN
Kwalifikacja do przeszczepu nerki i/lub trzustki - badanie kontrolne	61	208,21	12 700,81
Kwalifikacja do przeszczepu nerki i trzustki	50	1 718,91	85 945,50

2.1.6.6 Koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek

Zgodnie z wynikami Ogólnopolskiego Badania Pacjentów Nefrologicznych (N=1168), którego celem było ocena wpływu stopnia zaawansowania przewlekłej choroby nerek (PChN) na aktywność zawodową i wydolność fizyczną, ponad 40% pacjentów z PChN w stadium 3a-5 to osoby w wieku produkcyjnym, poniżej 65. roku życia. Połowa wszystkich badanych pacjentów znajduje się na rencie/zasiłku. Pracę w pełnym wymiarze wykonuje jedynie 7,4% z ogólnej populacji badanych.⁸⁷ Daje to podstawy do uwzględniania kosztów pośrednich PChN jako istotnego elementu obciążenia chorobą.

Przedstawione w analizie farmakoekonomicznej Koc 2019⁸⁸ koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek oszacowano metodą kapitału ludzkiego. Za zastosowaniem tej metody przemawia jej ugruntowana pozycja w ekonomii oraz względna łatwość zastosowania w praktyce. Do kosztów pośrednich zalicza się:

- absenteizm - utratę produkcji, wynikającą z nieobecności pacjenta w pracy;
- prezenteizm - obniżenie produktywności związanej ze złym samopoczuciem lub chorobą osoby obecnej przy pracy;
- utratę produktywności z powodu trwałej lub czasowej niezdolności do pracy;
- utratę produktywności spowodowaną zgonem i kosztami opieki nieformalnej.⁸⁸

Obliczenia oparto na danych z Portalu Statystycznego ZUS, Eurostatu i GUS. Z powodu braku danych przyjęto wiarygodne założenia lub posłużono się wartościami zaczerpniętymi z badań empirycznych.⁸⁸

Absenteizm

W celu oszacowania wartości produkcji utraconej w wyniku absencji wykorzystano dane z Portalu Statystycznego ZUS dotyczące zwolnień chorobowych pracowników w 2016 roku. Łączna liczba orzeczeń lekarskich wydanych z powodu przewlekłej niewydolności nerek z kodem N18 według ICD-10 wyniosła 7 295 i obejmowała 139 363 dni zwolnienia lekarskiego, czyli 557 lat roboczych - przy założeniu, że w roku jest to 250 dni roboczych.⁸⁸

Jako miarę produktywności przyjęto PKB na jednego zatrudnionego, który w 2016 roku wyniósł 121 046,95 PLN. Następnie, mnożąc liczbę utraconych lat pracy przez wartość PKB na pracującego, łączna utrata produkcji w wyniku absencji wyniosła 67 423 151,15 PLN.⁸⁸

W celu uzyskania ostatecznego wyniku zastosowano współczynnik korygujący 0,65. W efekcie **pośredni koszt zwolnień lekarskich z powodu występowania przewlekłej niewydolności nerek wyniósł 43 825 048,25 PLN.**⁸⁸

Prezenteizm

Przewlekła choroba nerek należy do grupy chorób przewlekłych, których następstwa odczuwalne są na co dzień przez całe życie. Szacuje się, że obniżenie wydajności pracy zależy od stopnia zaawansowania choroby i wynosi średnio 7,4% dla stadium 1 do 3 i 18,8% dla stadium 4 do 5. Przyjmując równomierny rozkład poszczególnych klas, szacuje się obniżenie wydajności pracy z powodu choroby na 11,96%. Wydajność pacjenta spada średnio o około 86 godzin pracy rocznie lub 10,75 dnia. Ponieważ częstość występowania przewlekłej choroby nerek szacuje się na 10-11% światowej populacji, w Polsce problem przewlekłej choroby nerek dotyka ok. 4 000 000 osób. Udział liczby pracujących w populacji ogółem w 2016 r. utrzymał się na poziomie 56,2%¹⁰. Iloczyn tych dwóch wartości wskazuje na 2 248 000 przypadków przewlekłej niewydolności nerek wśród osób pracujących.⁸⁸

Biorąc pod uwagę oszacowane 10,75 dni obniżonej produktywności w ciągu roku, należy zauważyć, że osoby z przewlekłą niewydolnością nerek doświadczyły 24 166 000 dni utraty produktywności. Zgodnie z wyliczeniami przedstawionymi w części dotyczącej absencji, łącznie pacjenci skorzystali z 139 636 dni zwolnienia lekarskiego. Łączna liczba dni, w których ludzie czuli się gorzej, ale nadal pracowali, stanowi różnicę między sumaryczną liczbą dni z utratą produktywności a łączną liczbą dni zwolnienia chorobowego i wynosi 24 026 637 dni.⁸⁸

Po pomnożeniu przyjętej utraty produktywności na poziomie 11,96% przez liczbę dni, w których chorzy nadal pracowali, pomimo gorszego samopoczucia, otrzymano 2 873 585,785 dni. Przyjmując, że w roku jest 250 dni roboczych, uzyskano 11 494,3314 utraconych lat pracy. W celu uzyskania wyniku końcowego przyjęto współczynnik korygujący 0,65 i przyjęto wartość PKB na jednego zatrudnionego. W rezultacie **koszt pośredni wynikający z prezentyzmu pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wyniósł 904 380 866,64 PLN.**⁸⁸

Opieka nieformalna

Dane dotyczące liczby dni nieobecności z powodu opieki nad dzieckiem i innym członkiem rodziny w podziale na jednostki klasyfikacyjne ICD-10 nie są obecnie dostępne w Portalu Statystycznym ZUS. Oszacowania kosztów utraconej produkcji z powodu opieki nieformalnej dokonano na podstawie danych o łącznej liczbie zaświadczeń lekarskich na opiekę oraz przy założeniu, że udział w łącznej długości zwolnień chorobowych z tytułu opieki w przypadku przewlekłej niewydolności nerek we wszystkich orzeczeniach lekarskich jest taki sam jak udział w przypadku zaświadczeń lekarskich z tytułu choroby pracowników.⁸⁸

Łączna liczba dni zwolnień lekarskich z tytułu wszystkich chorób w 2016 roku wyniosła 238 659 822 dni, w tym 139 363 dni zwolnień chorobowych z powodu niewydolność nerek (0,058%). Łączna liczba dni urlopu opiekuńczego wyniosła 9 809,17 tys. dni. W związku z tym liczbę dni roboczych na opiekę nieformalną z powodu występowania przewlekłej niewydolności nerek oszacowano na 5 689,3 dni, co odpowiada 22,7 straconym latom pracy. Mnożąc liczbę utraconych lat pracy przez wartość PKB na jednego zatrudnionego i współczynnik korygujący 0,65 otrzymano ostateczny **koszt pośredni wynikający**

z nieformalnej opieki nad pacjentem z przewlekłą niewydolnością nerek w wysokości 1 790 548,27 PLN.⁸⁸

Trwała lub czasowa niezdolność do pracy

Ze względu na brak danych ZUS o liczbie rencistów i nowo przyznanych rent w podziale na poszczególne jednostki klasyfikacji ICD-10, konsekwencje trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu przewlekłej choroby nerek oszacowano na podstawie danych Funduszu Ubezpieczeń Społecznych dotyczących rent z tytułu niezdolności do pracy. Przyjęto następujące założenia dotyczące struktury rent z tytułu częściowej i całkowitej niezdolności do pracy oraz rent przyznawanych terminowo i bezterminowo:

- osoba z częściową niezdolnością do pracy może pracować przez 0,25 stażu pracy, co jest zgodne z wysokością świadczenia sięgającą co do zasady 75% wysokości renty z tytułu całkowitej niezdolności do pracy;
- średni czas niezdolności do pracy w przypadku przyznania renty czasowej w grupie pacjentów, u których zdiagnozowano choroby układu moczowo-płciowego (N00 - N99) według danych ZUS wynosi 19,1 miesiąca.⁸⁸

Wartość rent z tytułu niezdolności do pracy z powodu chorób układu moczowo-płciowego (N00-N99) w 2016 r. wyniosła 652 079,80 PLN (ostatnie dostępne dane) i stanowiła 4,3% wszystkich rent z ZUS. Założono, że taki sam odsetek przypadków spowodowanych PChN można przypisać liczbie nowo przyznanych rent w każdej grupie wiekowej. Wobec braku dokładniejszych danych dotyczących przewlekłej niewydolności nerek przyjęto, że udział poszczególnych grup wiekowych w populacji osób niezdolnych do pracy z powodu PChN jest taki sam jak w przypadku ogólnej populacji nowych rencistów w 2016 r.⁸⁸

Renty z tytułu niezdolności do pracy na czas nieokreślony z powodu chorób układu moczowo-płciowego stanowią 8,6% wszystkich przyznanych rent. Łączna liczba orzeczeń określających stopień niezdolności do pracy, w tym niezdolności do samodzielnej egzystencji, całkowitej niezdolności do pracy i częściowej niezdolności do pracy wyniosła 2 228. Obliczono szacunkowy czas aktywności zawodowej dla każdej grupy wiekowej, przyjęto prognozę rocznej stopy potencjalnego wzrostu PKB dla Polski oraz stopę dyskontową w wysokości 5%. W celu uzyskania wyniku końcowego zastosowano współczynnik korygujący 0,65 oraz wartości PKB. **Koszty pośrednie z powodu trwałej lub czasowej niezdolności do pracy oszacowano na 245 207 202,20 PLN.**⁸⁸

Przedwczesne zgony

Przewlekła choroba nerek (N18) znajduje się na liście przyczyn zgonów uznawanych za *garbage codes* zgodnie z wytycznymi WHO. *Garbage codes* odpowiadają opisom stanów zdrowia i chorób, które uniemożliwiają precyzyjne określenie przyczyny śmierci. Liczba zgonów, dla których jako przyczynę uznano PChN w 2016 roku w Polsce wyniosła 203. Z uwagi na brak dostępności danych z podziałem na grupy wiekowe w GUS, w celu oszacowania rocznych kosztów zgonów związanych z PChN wykorzystano średni czas trwania życia w Polsce. Po przyjęciu średniej dalszej aktywności zawodowej na poziomie 23,15 lat, wartości PKB w 2016 roku i 5% stopy dyskontowej, koszt zgonu z powodu PChN oszacowano na 2 369 849,51 PLN. Wynik skorygowano o odsetek osób pracujących w wieku produkcyjnym (56,2% w 2016 r.) i współczynnik korygujący 0,65, a następnie pomnożono przez liczbę zgonów spowodowanych PChN. **Łączne koszty zgonów z powodu PChN oszacowano na 175 738 323,30 PLN.**⁸⁸

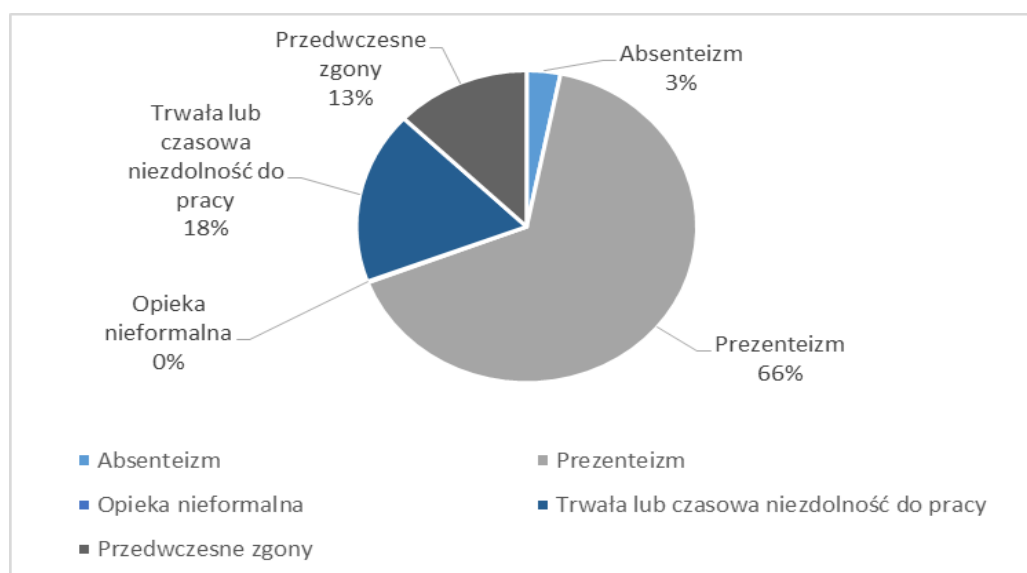
Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek

Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek w 2016 roku w Polsce oszacowano na 1 370,94 mln PLN (koszty absenteizmu, prezenteizmu, opieki nieformalnej, trwałej lub czasowej niezdolności do pracy i przedwczesnych zgonów). Największy udział w tych kosztach miały koszty prezenteizmu (904,38 mln PLN, 66%).⁸⁸

Tab. 33. Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek (N18) w Polsce w 2016 roku.⁸⁸

Kategoria	Wartość, mln PLN
Absenteizm	43,83
Prezenteizm	904,38
Opieka nieformalna	1,79
Trwała lub czasowa niezdolność do pracy	245,21
Przedwczesne zgony	175,74
Łącznie	1 370,94

Rys. 50. Udziały poszczególnych kategorii kosztów w całkowitych kosztach pośrednich przewlekłej choroby nerek w Polsce w 2016 r.⁸⁸

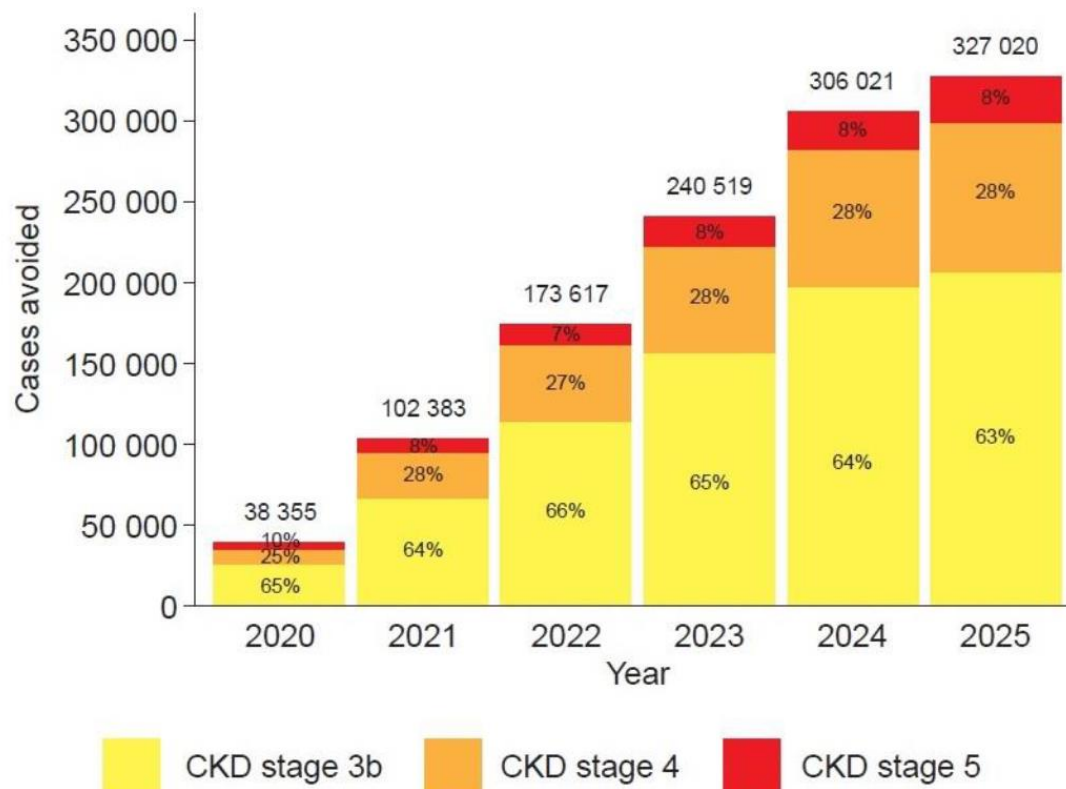


2.1.6.7 Podsumowanie

Obciążenie przewlekłą chorobą nerek związane jest z rosnącym wskaźnikiem hospitalizacji chorych i ryzykiem przedwczesnego zgonu (**obserwowane również u chorych z ACR 30-199 mg/g**) oraz wysokimi kosztami generowanymi w ramach zapewnienia choremu odpowiedniej opieki zdrowotnej, szczególnie na etapie terapii nerkozastępczej. W związku z tym, że wczesne stadia choroby przebiegają zazwyczaj bezobjawowo, istotna jest edukacja chorych, wykonywanie badań przesiewowych i wczesne wdrożenie odpowiednich metod leczenia, w tym podawanie dapagliflozyny u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² i UACR 30-199 mg/g.¹⁵

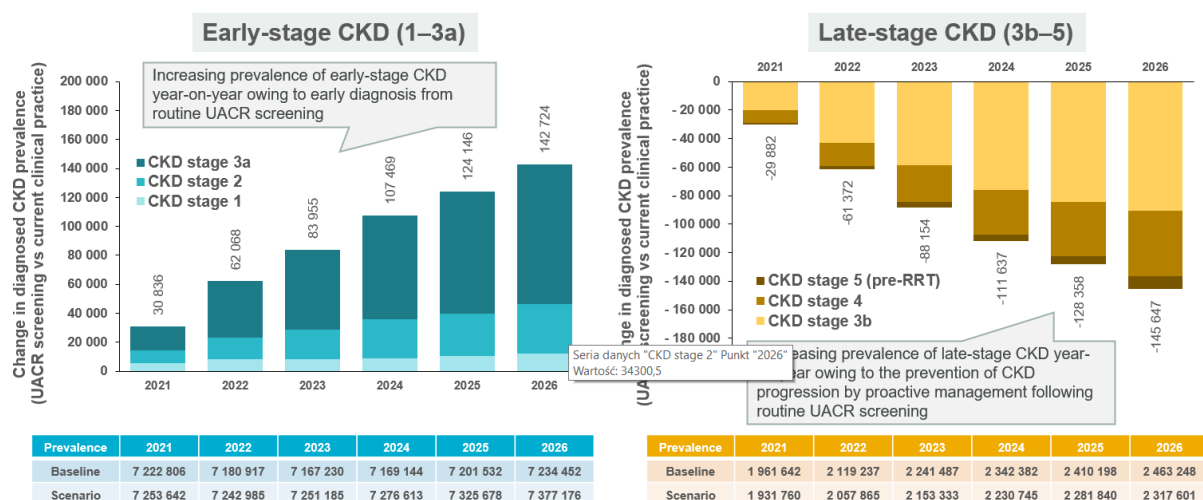
Zgodnie ze wstępnymi wynikami badania INSIDE-CKD, rutynowy pomiar UACR u wszystkich pacjentów w wieku ≥ 45 lat w ramach wizyt u lekarza POZ w Wielkiej Brytanii w latach 2020-2025 i wczesne rozpoczęcie leczenia może pozwolić na uniknięcie progresji PChN do stadiów 3b-5 u 327 tys. pacjentów w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej, co w 2025 roku będzie związane z oszczędnościami budżetowymi na poziomie ok. 300 mln GBP (-1,9% w porównaniu do aktualnej praktyki klinicznej).⁸⁹

Rys. 51. Skumulowana liczba unikniętych przypadków progresji PChN do stadium 3b-5 w latach 2020-2025 w wyniku wprowadzenia rutynowego pomiaru UACR i wczesnego rozpoczęcia leczenia w ramach POZ.⁸⁹



Wyniki badania INSIDE-CKD wskazują na prognozowany wzrost rozpoznań PChN w stadium 1-3a oraz spadek rozpoznań PChN w stadium 3b-5 na skutek rutynowego wykonywania badania UACR i wczesnego wdrożenia leczenia w latach 2021-2026.⁹⁰

Rys. 52. Prognozowany wzrost rozpoznai PChN w stadium 1-3a oraz spadek rozpoznai PChN w stadium 3b-5 w latach 2021-2026 - wyniki badania INSIDE-CKD.



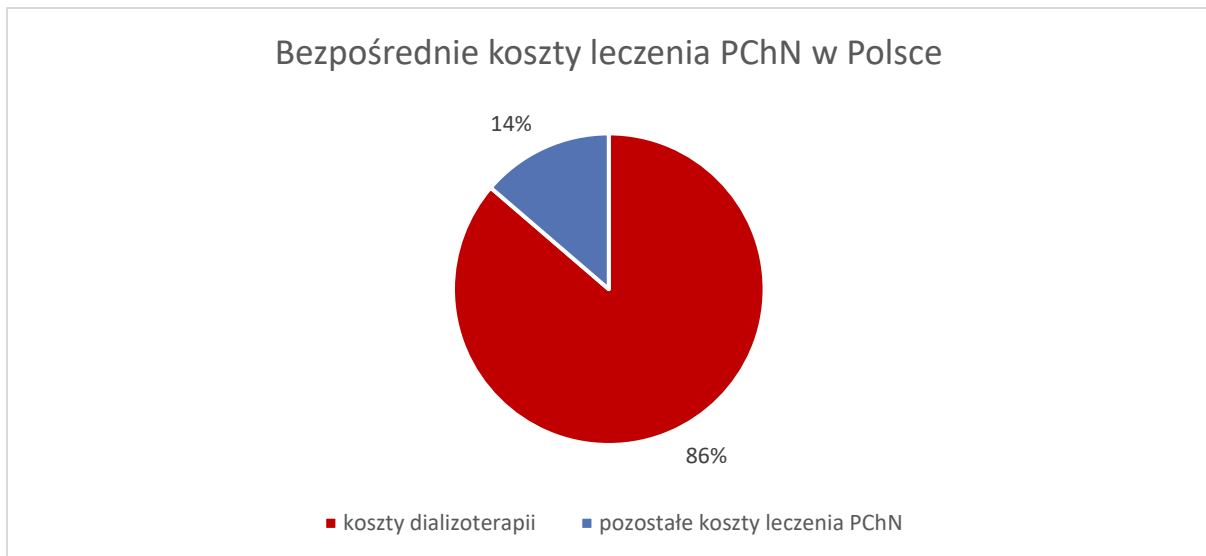
Schyłkowa niewydolność nerek wiąże się z bardzo wysoką śmiertelnością, zachorowalnością na choroby współistniejące (powikłania) i obniżoną jakością życia. Ponadto, dializoterapia stanowi istotne duże obciążenie finansowe dla systemu ochrony zdrowia. **Możliwość terapii PChN w jej mniej zaawansowanych stadiach, już przy UACR 30-199 mg/g, może znacząco obniżyć koszty społeczne i ekonomiczne leczenia tej choroby i jej powikłań, a także może pozwolić utrzymać aktywność zawodową chorych.**¹⁵

W 2019 roku poddawanych dializoterapii było ponad 29 tys. chorych na PChN (dane skumulowane - liczba terapii rocznych wynosi ok. 20 tys.⁸⁰). Generuje to olbrzymie wydatki dla systemu ochrony zdrowia (ok. 1,33 mld PLN w 2019 roku). Ponadto, liczba chorych dializowanych stale rośnie (średni roczny przyrost 1,3% na podstawie danych NFZ z lat 2015-2019), przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby przeszczepień nerek w ostatnich latach.^{15,43}

O ile nie zostaną wdrożone zmiany w dotychczasowej organizacji opieki nefrologicznej, wydatki NFZ na leczenie nefrologiczne będą się nadal zwiększać. Mając na uwadze wszystkie wskazane powyżej dane kliniczne i epidemiologiczne, a także niezwykle wysokie koszty terapii nerkozastępczej, należy dolożyć wszelkich starań, by zapewnić powszechny dostęp do wszelkich form diagnostyki chorób nerek, prewencji progresji przewlekłej choroby nerek i dostępności do wszystkich form leczenia, w tym dapagliflozyny, na wczesnych etapach PChN.⁵³

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%)⁴³ niezwykle pożądanym zjawiskiem jest opóźnienie wejścia pacjentów do leczenia nerkozastępczego i uchronienie części z nich przed taką koniecznością, m.in. poprzez podawanie dapagliflozyny we wczesnych stadiach PChN, tj. przy eGFR <60 ml/min/1,73 m² i ACR 30-200 mg/g.

Rys. 53. Bezpośrednie koszty leczenia PChN w Polsce.



2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Cele leczenia

Celem postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek jest ograniczenie procesu uszkodzenia nerek oraz wydłużenie i poprawa jakości życia. Wcześnie rozpoczęte leczenie chroni nerki przed nieodwracalnym uszkodzeniem, a w zaawansowanej PChN opóźnia leczenie nerkozastępcze o kilka lub nawet kilkanaście lat. Koszty optymalnego leczenia nefroprotekcijnego są dwu-, trzykrotnie niższe niż koszty leczenia nerkozastępczego.¹⁹

Leczenie obejmuje:

- leczenie przyczynowe PChN,
- hamowanie postępu PChN,
- zapobieganie powikłaniom przewlekłej niewydolności nerek i ich leczenie,
- leczenie chorób współistniejących,
- zapobieganie chorobom układu krążenia,
- przygotowanie do leczenia nerkozastępczego i leczenie nerkozastępcze.^{18,19}

Postępowanie terapeutyczne w przewlekłej chorobie nerek

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary:

1) **Leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek:** Leczenie przyczynowe w znacznej mierze ogranicza nieodwracalne uszkodzenie nerek. Gdy przyczyna PChN jest nieznaną, niedokładnie określona lub z powodu zaawansowania PChN nie da się jej ustalić, leczenie przyczynowe jest niemożliwe lub nie ma większego wpływu na rokowanie. Istnieją również schorzenia, dla których nie opracowano skutecznej terapii przyczynowej.

2) **Leczenie chorób przyspieszających spadek GFR:**

- a. Leczenie nadciśnienia tętniczego - podstawa terapii nefroprotekcijnej. Wysokie ciśnienie tętnicze przyspiesza progresję przewlekłej choroby nerek niezależnie od typu nefropatii. Natychmiast po rozpoznaniu nadciśnienia wdraża się leczenie farmakologiczne i zaleca modyfikację trybu życia. Celem leczenia jest zmniejszenie ciśnienia tętniczego do <130/80 mm Hg, a w grupie chorych z białkomoczem > 1g/24h do <125/75 mm Hg. Lekami pierwszego wyboru są leki hamujące układ renina-angiotensyna-aldosteron, opóźniające uszkodzenie nerek znacznie skuteczniej niż leki hipotensyjne o innym mechanizmie działania.
- b. Kontrola glikemii u chorych z cukrzycą - choremu z PChN i HbA1c >7% należy podawać insulinę, najlepiej krótkodziałającą, przed każdym posiłkiem, unikając stanów hipoglikemii. Niezależnie od zastosowanego leczenia obowiązują kryteria wyrównania zaburzeń gospodarki węglowodanowej.
- c. Leczenie niedokrwistości - zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi czynniki stymulujące erytropoezę powinno stosować się u wszystkich chorych z PChN, u których stężenie hemoglobiny utrzymuje się < 11 g/dl (docelowo 11-12 g/dl).

3) Zwalczanie czynników ryzyka:

- a. Otyłość - chorym z PChN zaleca się normalizację masy ciała (BMI <25);
- b. Palenie tytoniu;

4) Spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek:

- a. Sartany i inhibitory ACE (Inhibitory konwertazy angiotensyny) - leki hamujące układ RAA odgrywają największą rolę w terapii chorych z PChN. Opóźniają uszkodzenie nerek znacznie efektywniej niż inne leki hipotensyjne, ograniczając niekorzystne działanie peptydów angiotensynowych i aldosteronu (m.in. działanie mitogenne, prozapalne i profibrotyczne) oraz wpływając na hemodynamikę wewnątrznerkową (obniżają ciśnienie wewnątrzkrębuszkowe). Skuteczność inhibitorów ACE i sartanów wykazano u chorych z cukrzycową chorobą nerek i z innymi neuropatiami. Leki te opóźniają utratę resztkowej czynności nerek również u pacjentów hemodializowanych oraz leczonych dializą otrzewnową. Wpływają korzystnie na skuteczność dializy, czas przeżycia dializowanych i jakość życia.
- b. Modyfikacja stylu życia - zwiększenie aktywności fizycznej, redukcja masy ciała, zaprzestanie palenia tytoniu, zmniejszenie spożycia soli.
- c. Antagoniści wapnia - u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zaleca się leki z grupy niedihydropirydynowych antagonistów wapnia (werapamil, diltiazem), ponieważ nie powodują niekorzystnych zmian hemodynamiki nerkowej i wzrostu ciśnienia wewnątrzkrębuszkowego.
- d. Leki hipolipemizujące - leczenie zaburzeń metabolicznych, szczególnie gospodarki lipidowej w PChN odbywa się poprzez podanie statyn, które nie tylko obniżają stężenie cholesterolu ale także wykazują działanie pleiotropowe. Leki te, blokując proces prenylacji białek, hamują migrację i proliferację komórek, ograniczając procesy zapalne oraz stres oksydacyjny, nasilają syntezę tlenu azotu, a także

działają przeciwzakrzepowo. Pomimo obiecujących badań pilotażowych nie udowodniono jednak nefroprotekcijnego potencjału tej grupy leków. Nie ma więc wskazań do rutynowego stosowania statyn u wszystkich chorych z PChN.¹⁹

- e. Najnowsze badania kliniczne, w tym DAPA-CKD¹⁰, oraz wytyczne kliniczne dotyczące postępowania w przewlekłej, w tym cukrzycowej chorobie nerek wskazują na możliwość zastosowania inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 w spowalnianiu progresji PChN. Zgodnie z opinią prof. Stompóra, **wprowadzenie inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 do terapii PChN stanowi przełom w dziedzinie nefrologii, ponieważ od czasu udowodnienia nefroprotekcijnego działania blokady osi renina-angiotensyna-aldosteron (RAA) poprzez zastosowanie ACEI i ARB na polu nefroprotekcji nie wydarzyło się nic istotnego.**⁹¹

Leczenie żywieniowe PChN

Głównym celem leczenia żywieniowego jest zapewnienie dostatecznej podaży energii - u dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek i prawidłową masą ciała dziennie 35 kcal/kg mc. (30-35 kcal/kg mc. u osób >60 lat) - 50-60% z węglowodanów, ≤30% z tłuszczów (w tym zwierzęcych ≤1/3). Zalecane dzienne spożycie białka zależy od GFR (ml/min/1,73 m²): >60 → 0,8-1,0 g/kg mc.; 25-60 → 0,8 g/kg mc.; <25 → 0,6 g/kg mc.; w 2/3 białko zwierzęce). W przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego wskazane jest ograniczenie spożycia sodu do 1,15-2,3 g/d (50-100 mmol/d). Chorym z niewydolnością nerek nie zaleca się dostępnych na rynku soli „ubogosodowych”, ponieważ sól jest w nich zastąpiony potasem i spożywanie takich preparatów wiązałoby się z ryzykiem wystąpienia groźnej dla życia hiperkaliemii. Zwykle nie trzeba ograniczać spożycia potasu u chorych z GFR ≥30 ml/min/1,73 m², jeśli nie występuje u nich hipoaldosteronizm hiporeninowy i nie przyjmują leków zwiększających ryzyko hiperkaliemii (inhibitory ACEI, ARB, inhibitory reniny, diuretyki oszczędzające potas, preparaty potasu). Dzielne spożycie fosforu należy ograniczyć do 800-1000 mg, jeśli stężenie fosforanów nieorganicznych w surowicy lub stężenie PTH przekroczy górną granicę przedziału zakresu prawidłowego. U chorych nieleczonych dializami nie ma potrzeby rutynowej suplementacji żadnej z witamin.¹⁸

Niedożywienie białkowo-kaloryczne, które rozwija się u części chorych - głównie z powodu nadmiernego ograniczenia zawartości białka w diecie i jej kaloryczności (często też z powodu nudności i wymiotów lub chorób współistniejących) - ustępuje zwykle po rozpoczęciu dializ oraz leczenia żywieniowego. Takie niedożywienie z towarzyszącym nasileniem reakcji zapalnej i przyspieszonym rozwojem miażdżycy (tzw. zespół MIA [malnutrition-inflammation-atherosclerosis]) występuje najczęściej u chorych w stadium G5, zwykle leczonych dializami, i wiąże się z dużą śmiertelnością z przyczyn sercowo-naczyniowych.¹⁸

Leczenie farmakologiczne PChN

1. **Leczenie zmniejszające białkomocz:** cel - białkomocz <1 g/d, optymalnie <0,3 g/d. Zasadnicze znaczenie ma leczenie ukierunkowane na przyczynę białkomoczu (glomerulopatia pierwotna lub wtórna). W każdym przypadku, jeśli nie ma przeciwwskazań, stosuj ACEI lub ARB, także u chorych z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. U osób z prawidłowym GFR leki te należy stosować w dawkach umiarkowanych i dużych, jeżeli są dobrze tolerowane. Zachowaj ostrożność → rozpoczynaj od małych dawek, często kontrolując stężenie kreatyniny i potasu w surowicy.

2. **Leczenie nadciśnienia tętniczego**
3. **Leczenie hiperlipidemii:** celem jest zmniejszenie ryzyka sercowo naczyniowego
4. **Bilans wodno-elektrolitowy:** należy intensywnie leczyć choroby prowadzące do odwodnienia i spadku efektywnej objętości krwi krążącej i uważać na przedawkowanie diuretyków. Chory powinien oddawać 1,5-2 l moczu na dobę. Zaleca się ograniczenie spożycia sodu do <2 g/d (<5 g chlorku sodu), jeżeli nie ma dodatkowej utraty sodu.
5. **Zwalczanie kwasicy:** zmniejszenie kwasicy uzyskuje się przez ograniczenie podaży białka w diecie do ilości zalecanych i stosowanie p.o. wodorowęglanu sodu.
6. **Leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i nadczynności przytarczyc:** Decyzje dotyczące leczenia podejmuje się na podstawie obserwowanych zmian stężeń wapnia, fosforanów nieorganicznych (Pi) w surowicy oraz PTH, biorąc pod uwagę wszystkie parametry łącznie, a nie na podstawie pojedynczego oznaczenia.
7. **Leczenie niedokrwistości:** celem leczenia jest uzyskanie stężenia Hb w przedziale 10-11,5 g/dl (hematokryt [Ht] 30-36%).¹⁸

Leczenie nerkozastępcze PChN

Przygotowanie do leczenia nerkozastępczego: leczenie należy rozpocząć, gdy GFR 15-20 ml/min/1,73 m² (stadium G5). W każdym przypadku należy rozważyć możliwość przeszczepienia nerki od żywego dawcy (osoby spokrewnionej), jako metody pierwszego wyboru, bez wcześniejszego leczenia dializami. W przypadku leczenia hemodializami przygotowanie polega na odpowiednio wczesnym wytworzeniu dostępu naczyniowego (najlepiej przetoki tętniczo-żylniej na kończynie górnej), a u osób kwalifikowanych do dializ otrzewnowych - na wszczępieniu cewnika do jamy otrzewnej.¹⁸

Metody:

- 1) hemodializa: wykonywana zwykle 3 × tydz., trwa 4-5 h. W przypadku udzielania pomocy lekarskiej lub hospitalizacji pacjenta leczonego hemodializami zawsze należy się skontaktować z ośrodkiem, w którym wykonywane są hemodializy, w celu uzyskania istotnych informacji o pacjencie (np. o przewlekłym zakażeniu wirusami hepatotropowymi) oraz instrukcji co do dalszego leczenia. Naczynia kończyny z przetoką naczyniową można nakłuwać tylko w trakcie hemodializy lub w sytuacjach ratowania życia. Nie powinno się mierzyć ciśnienia tętniczego na kończynie z przetoką.
- 2) dializa otrzewnowa: najczęściej stosowaną techniką jest ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa. Chory pozostaje w domu i samodzielnie lub z pomocą przeszkolonej bliskiej osoby wymienia kilkakrotnie w ciągu doby płyn dializacyjny w jamie otrzewnej. Stosunkowo częstym powikłaniem jest zapalenie otrzewnej, którego pierwszym objawem zwykle jest mętny płyn dializacyjny wypływający z jamy otrzewnej, a klinicznie ból brzucha, nudności i wymioty oraz objawy otrzewnowe.

- 3) przeszczepienie nerki: jest to pod każdym względem najlepsza metoda leczenia nerkozastępczego.

Wskazania:

Leczenie nerkozastępcze powinno się rozpocząć, zanim rozwiną się objawy mocznicy i powikłania narządowe (zwykle, gdy GFR 9-14 ml/min/1,73 m²). Wg wytycznych KDIGO 2012 wskazania do rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego to: podmiotowe i przedmiotowe objawy mocznicy (mocznicowe zapalenie osierdzia, mocznicowa skaza krwotoczna, encefalopatia lub neuropatia mocznicowa, przewlekłe nudności i wymioty), niepoddające się kontroli przewodnienie lub nadciśnienie tętnicze, lub rozwijające się niedożywienie białkowo-kaloryczne. U większości chorych problemy te pojawiają się, gdy GFR wynosi 5-10 ml/min/1,73 m². W niektórych przypadkach leczenie dializami rozpoczyna się wcześniej ze względu na wskazania kliniczne, takie jak niewydolność serca z niepoddającym się kontroli przewodnieniem lub niedożywieniem.¹⁸

Przeciwwskazania: rozsiana choroba nowotworowa, ciężki zespół otępienny lub inne nieodwracalne zaburzenia psychiczne uniemożliwiające przestrzeganie wymogów związanych z leczeniem nerkozastępczym.¹⁸

2.2 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek przeprowadzono wyszukiwanie literatury.

Inhibitory SGLT-2 zostały uwzględnione w najnowszych wytycznych dotyczących leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą (KDIGO 2022⁹², ERA/EDTA 2019⁹³, ASN 2020⁹⁴, AHA 2020⁹⁵, UKKA 2021⁹⁶, NICE 2021¹⁰⁵). W momencie publikacji większości wytycznych badanie DAPA-CKD¹⁰ nie było jeszcze opublikowane pełnotekstowo, jednak najnowsze wytyczne UKKA 2021⁹⁶ zawierają już dowody z badania klinicznego DAPA-CKD¹⁰, a tym samym **osobną rekomendację dla chorych z PChN bez cukrzycy**. Odnaleziono także opinię członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego z 2019 roku, zgodnie z którą w leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN rekomendowane są m.in. inhibitory SGLT-2.⁹⁸

W poniższej tabeli przedstawiono najnowsze wytyczne dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu chorych z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą.

Tab. 34. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą.

Organizacja, rok	Treść wytycznych
Wytyczne zagraniczne	
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes 2022⁹²</i>	<p><u>Kompleksowa opieka nad chorymi na cukrzycę i PChN</u></p> <p>Chorzy z cukrzycą i PChN powinni być leczeni kompleksową strategią zmniejszania ryzyka progresji choroby nerek i chorób układu krążenia.</p> <p>Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią oraz dostosowywanie tych leków do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana [1B].</p> <p>Zaleca się doradzanie chorym na cukrzycę i PChN, którzy używają tytoniu, aby</p>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>zaprzestali stosowania wyrobów tytoniowych [1D].</p> <p><u>Monitorowanie glikemii i cele leczenia u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></p> <p>Do monitorowania kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą i PChN zaleca się stosowanie hemoglobiny A1c (HbA1c) [1C].</p> <p>Zaleca się zindywidualizowaną wartość docelową HbA1c w zakresie od <6,5% do <8,0% u pacjentów z cukrzycą i PChN nieleczonych dializami [1C].</p> <p><u>Interwencje dotyczące stylu życia u pacjentów z cukrzycą i PChN</u></p> <p>Chorzy na cukrzycę i PChN powinni stosować zindywidualizowaną dietę bogatą w warzywa, owoce, produkty pełnoziarniste, błonnik, rośliny strączkowe, białka roślinne, tłuszcze nienasycone i orzechy; i ograniczoną w zakresie przetworzonych mięs, rafinowanych węglowodanów i słodzonych napojów.</p> <p>Sugeruje się utrzymanie spożycia białka na poziomie 0,8 g białka/kg (wagi)/dzień dla osób z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek nieleczonych dializami [2C].</p> <p>Sugeruje się, aby u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek spożycie sodu wynosiło <2 g sodu dziennie (lub <90 mmol sodu dziennie lub <5 g chlorku sodu dziennie). [2C]</p> <p>Pacjentom z cukrzycą i PChN zaleca się podejmowanie aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności przez skumulowany czas co najmniej 150 minut tygodniowo lub w stopniu zgodnym z ich tolerancją sercowo-naczyniową i fizyczną [1D].</p> <p><u>Terapie przeciwhiperglykemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D) i PChN</u></p> <p>Zarządzanie glikemią u pacjentów z T2D i PChN powinno obejmować modyfikację stylu życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2i) oraz dodatkowe leczenie farmakologiczne w razie potrzeby w celu kontroli glikemii.</p> <p>Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥ 30 ml/min na 1,73 m² metforminą [1B].</p> <p>Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥ 20 ml/min na 1,73 m² za pomocą SGLT2i [1A].</p> <p>U pacjentów z T2D i PChN, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych wartości docelowych glikemii pomimo stosowania metforminy i SGLT2i lub którzy nie są w stanie stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) [1B].</p> <p><u>Podejścia do postępowania z chorymi na cukrzycę i PChN</u></p> <p>Zaleca się wprowadzenie ustrukturyzowanego programu edukacyjnego do samodzielnego leczenia w opiece nad osobami z cukrzycą i PChN [1C].</p> <p>Sugeruje się, aby decydenci instytucjonalni wdrożyli zespołową, zintegrowaną opiekę skoncentrowaną na ocenie ryzyka i wzmocnieniu pozycji pacjentów, aby zapewnić kompleksową opiekę chorym na cukrzycę i PChN [2B].</p>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>Lifestyle therapy Physical activity Nutrition Weight loss</p> <p>First-line therapy</p> <p>Metformin eGFR < 45: Reduce dose eGFR < 30: Discontinue Dialysis: Discontinue</p> <p>SGLT2 inhibitor eGFR < 20: Do not initiate Dialysis: Discontinue</p> <p>Additional drug therapy as needed for glycemic control GLP-1 receptor agonist (preferred) DPP-4 inhibitor Sulfonylurea Alpha-glucosidase inhibitor Insulin TZD</p> <p>• Guided by patient preferences, comorbidities, eGFR, and cost • Includes patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m² or treated with dialysis • See Figure 25 in full guideline</p>
<p><i>European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA) 2019⁹³</i></p>	<p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub eGFR >60 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminuria lub makroalbuminuria):</p> <ul style="list-style-type: none"> z HbA1c >7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) - w pierwszej kolejności należy zastosować inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym; z HbA1c <7% - w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę ≥1 leków (z wyjątkiem metforminy) na inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i oprotekcijnym.
<p><i>American Society of Nephrology (ASN) 2020⁹⁴</i></p>	<p>U chorych z cukrzycową chorobą nerek (UACR ≥300 mg/g lub UACR 30-299 mg/g) zalecane są:</p> <ul style="list-style-type: none"> inhibitory SGLT-2 u chorych z eGFR ≥30 ml/min/1,73 m², dodatkowo należy rozważyć dołączenie agonisty receptora GLP-1 w przypadku braku kontroli ryzyka metabolicznego; agoniści receptora GLP-1 u chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m². <p>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca należy zastosować inhibitor SGLT-2.</p> <p>U chorych z miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową lub wysokim ryzykiem jej wystąpienia należy zastosować GLP-1 RA (preferowany w przypadku zespołu metabolicznego) lub inhibitor SGLT-2.</p> <p>U chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia chorób metabolicznych w pierwszej kolejności należy rozważyć agonistę receptora GLP-1, dodatkowo inhibitor SGLT-2 jako terapia dodana.</p> <p>Inhibitory SGLT-2 są przeciwwskazane u chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m² (u tych chorych preferowane są GLP-1 RA, zwłaszcza dulaglutyd).</p>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	<p>Diabetic kidney disease</p> <p>Decision 1: UACR ≥ 300 mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes, eGFR ≥ 30: SGLT2i first. Add-on GLP-1 RA* Yes, eGFR < 30: GLP-1 RA No: Proceed to High risk of HHF <p>Decision 2: High risk of HHF</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes: SGLT2i No: Proceed to ASCVD or high risk <p>Decision 3: ASCVD or high risk</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes: GLP-1 RA** or SGLT2i No: Proceed to UACR 30-299 mg/g <p>Decision 4: UACR 30-299 mg/g</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes, eGFR ≥ 30: SGLT2i is preferred. GLP-1 RA as alternative or add-on*** Yes, eGFR < 30: GLP-1 RA No: Proceed to Metabolic risks <p>Decision 5: Metabolic risks</p> <ul style="list-style-type: none"> Yes: GLP-1 RA is preferred. SGLT2i as add-on No: SGLT2i and GLP-1 RA not recommended <p>TIMI risk score for heart failure in diabetes</p> <p>Points:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior heart failure: 2 • Atrial fibrillation: 1 • Coronary artery disease: 1 • eGFR < 60 ml/min/1.73m²: 1 • UACR > 300 mg/g: 2 • UACR 30-300 mg/g: 1 <p>Score ≥ 2: high risk of HHF</p> <p>*Add-on GLP-1 RA for uncontrolled metabolic risks **GLP-1 RA is preferred with coexisting uncontrolled metabolic risks ***As an alternative if SGLT2i is contraindicated and as an add-on for uncontrolled metabolic risks</p>
<p>American Heart Association (AHA) 2020⁹⁵</p>	<p>Wytyczne wysoce wspierają rozważania na temat zastosowania inhibitorów SGLT-2 z udowodnionymi korzyściami sercowo-naczyniowymi u chorych z cukrzycą typu 2 oraz stwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową/PChN lub z czynnikami ryzyka dla tych chorób.</p> <p>Wytyczne podkreślają znaczenie włączenia multidyscyplinarnego modelu opieki łączącego kardiologów, nefrologów, endokrynologów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w identyfikacji pacjentów wysokiego ryzyka, którzy mogą odnieść korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Zalecany indywidualny wybór leku, przy czym inhibitory SGLT-2 zalecane są we</p>

Organizacja, rok	Treść wytycznych
	wcześniejszych stadiach PChN (eGFR >30 ml/min/1,73 m ²).
UK <i>Kidney Association</i> (UKKA) 2021 ⁹⁶ (powstało w wyniku połączenia <i>British Renal Society</i> i <i>the Renal Association</i>)	<p>Inhibitory SGLT-2 rekomendowane są w leczeniu chorych z eGFR \geq25 ml/min/1,73 m² bez cukrzycy typu 2 oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) [stopień 1A]; • UACR \geq25 mg/mmol, z wyjątkiem pacjentów z policystyczną chorobą nerek oraz leczonych terapia immunologiczną [stopień 1B]. <p>Inhibitory SGLT-2 rekomendowane są w leczeniu chorych z eGFR \geq25 ml/min/1,73 m² z cukrzycą typu 2 oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UACR \geq25 mg/mmol z powodu nefropatii cukrzycowej lub z rozpoznaną chorobą wieńcową lub stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) [kat. 1A]; • UACR \geq25 mg/mmol z przyczyn innych niż cukrzycowe [kat. 1B]; • sugerowane jest rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT-2 w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i UACR <25 mg/mmol, przy czym wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony. <p>Inhibitory SGLT-2 można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tylko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa. W przypadku ryzyka wystąpienia lub wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej, należy zaprzestać podawania inhibitorów SGLT-2.</p> <p>Inhibitory SGLT-2 należy podawać w połączeniu z antagonistą układu renina-angiotensyna (ARB lub ACE), jeśli nie ma przeciwwskazań lub nietolerancji, dozwolone jest także połączenie z MRA, jeśli wskazane.</p> <p>Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki.</p>
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE) 2021 ¹⁰⁵	<p>Inhibitory SGLT-2 rekomendowane są u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, jako terapia dodana do ACEI/ARB (w maksymalnej tolerowanej dawce), jeśli ACR >30 mg/mmol i spełnione zostaną kryteria dla poszczególnych leków zawarte w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (m.in. odnośnie eGFR). Należy również rozważyć stosowanie inhibitorów SGLT-2 u chorych spełniających powyższe warunki z ACR 3-30 mg/mmol.</p> <p>W marcu 2022 r. została opublikowana pozytywna rekomendacja NICE dotycząca stosowania dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Rekomendowane wskazanie zostało ograniczone do dorosłych chorych z PChN, z współistniejącą cukrzycą typu 2, z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² oraz ACR \geq22,6 mg/mmol, jako terapia dodana do zoptymalizowanej opieki standardowej, w tym najwyższej tolerowanej, zarejestrowanej dawki ACEI/ARB, jeśli nie występują przeciwwskazania/nietolerancja tych terapii.⁹⁷</p>
Opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ⁹⁸	W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować leki o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach dotyczących ich stosowania przy zmniejszonym GFR.

1 - zalecane, 2 - sugerowane; A - wysoka, B - umiarkowana, C - niska, D - bardzo niska.

Nie odnaleziono polskich wytycznych dotyczących ogólnego leczenia przewlekłej choroby nerek. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego obejmują wąskie obszary, m.in. leczenie niedokrwistości nerkopochodnej, postępowanie w przypadku niedożywienia dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, leczenie zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, leczenie powikłań mineralnych i

kostnych.^{99,100} Ostatnie opublikowane stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego dotyczyło leczenia niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek oraz stosowania diet niskobiałkowych i ketoanalogów aminokwasów.^{101,102} Polskie Towarzystwo Nefrologiczne odwołuje się do następujących wytycznych europejskich i światowych:

- *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*;
- *European Renal Association/European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA)*;
- *European Renal Best Practice (ERBP)*;
- *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)*.

Wytyczne *European Renal Best Practice* dotyczące PChN obejmują leczenie chorych z współistniejącą cukrzycą oraz leczenie starszych chorych z PChN.¹⁰³

Wytyczne *National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* obejmują postępowanie z chorym z PChN w przypadku m.in. ostrego uszkodzenia nerek (AKI), niedokrwistości, choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy i kłębuszkowego zapalenia nerek.¹⁰⁴

Z uwagi na zróżnicowane przyczyny powstawania przewlekłej choroby nerek i różne choroby współistniejące brak jest aktualnych 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.¹²

Odnaleziono także następujące ogólne wytyczne dotyczące leczenia chorych z przewlekłą chorobą nerek:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2021 roku (aktualizacja 24 listopada 2021);
- *American Collage of Physicians (ACP)* z 2013 roku;
- *American Academy of Family Physicians* z 2012 roku.

W poniższej tabeli przedstawiono odnalezione wytyczne dotyczące ogólnego leczenia przewlekłej choroby nerek. W wytycznych dotyczących ogólnego leczenia przewlekłej choroby nerek nie uwzględniono inhibitorów SGLT2, w tym dapagliflozyny, z powodu późniejszej publikacji wyników badań dla flozyn.

Tab. 35. Przegląd interwencji w leczeniu przewlekłej choroby nerek ogółem wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Wytyczne zagraniczne	
<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)</i> 2012 ^{12,13}	<p>Zapobieganie progresji PChN</p> <p>Nadciśnienie tętnicze i hamowanie układu RAA</p> <p>1. Należy określić indywidualne cele w zakresie ciśnienia tętniczego oraz</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>dobrać leki, uwzględniając wiek, współistniejące choroby sercowo-naczyniowe i inne, ryzyko progresji PChN, obecność retinopatii (u chorych na cukrzycę) oraz stopień tolerancji stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego.</p> <p>2. Chorych na PChN przyjmujących leki hipotensyjne należy regularnie pytać o występowanie zawrotów głowy po wstaniu do pozycji pionowej oraz sprawdzać, czy nie występuje hipotensja ortostatyczna.</p> <p>3. Schematy leczenia hipotensyjnego u starszych pacjentów należy starannie dopasowywać, uwzględniając wiek, choroby współistniejące oraz inne przyjmowane leki. Dawki leków hipotensyjnych należy zwiększać stopniowo oraz zwracać uwagę na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem hipotensyjnym, w tym zaburzenia elektrolitowe, ostre upośledzenie czynności nerek, hipotensję ortostatyczną oraz działania niepożądane leków.</p> <p>4. U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem <30 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim stale wynosi >140 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe stale wynosi >90 mm Hg, zalecamy stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤140 mm Hg i rozkurczowego ≤90 mm Hg. [1B]</p> <p>5. U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem ≥30 mg/d (lub równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim stale wynosi >130 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe stale wynosi >80 mm Hg, sugerujemy stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤130 mm Hg i rozkurczowego ≤80 mm Hg. [2D]</p> <p>6. U dorosłych chorych na PChN z cukrzycą i utratą albuminy z moczem 30-300 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu - p. tab. 7) sugerujemy stosowanie ARB lub ACEI. [2D]</p> <p>7. U wszystkich dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z dobową utratą albuminy z moczem >300 mg/d (lub równoważnym wynikiem innego), zalecamy stosowanie ARB lub ACEI. [1B]</p> <p>8. Nie ma dostatecznych danych, aby zalecać kojarzenie ACEI i ARB w celu zapobiegania progresji PChN.</p> <p>Ryzyko ostrego uszkodzenia nerek</p> <p>1. Zalecamy, aby wszystkich chorych na PChN traktować jako obciążonych zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek. [1A]</p> <p>2. W przypadku chorych na PChN należy się stosować do zaleceń KDIGO dotyczących postępowania u osób obciążonych ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek w trakcie dodatkowej choroby lub poddawanych badaniom i procedurom związanym ze zwiększonym ryzykiem ostrego uszkodzenia nerek.</p> <p>Spożycie białka</p> <p>1. Sugerujemy, aby u dorosłych chorych z cukrzycą [2C] lub bez cukrzycy [2B], z GFR <30 (kategorie G4 i G5) zmniejszyć podaż białka do 0,8 g/kg mc./d, zapewniając odpowiednią edukację.</p> <p>2. Sugerujemy, aby unikać dużej podaży białka (>1,3 g/kg mc./d) u dorosłych chorych na PChN z dużym ryzykiem progresji. [2C]</p> <p>Kontrola glikemii</p> <p>1. Zalecamy, aby odsetek hemoglobiny A1c (HbA1c) wynosił około 7,0% (53 mmol/mol), w celu zapobiegania lub spowalniania progresji powikłań mikronaczyniowych cukrzycy, w tym nefropatii cukrzycowej. [1A]</p> <p>2. Zalecamy, aby u pacjentów zagrożonych występowaniem hipoglikemii</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>nie dążyć do uzyskania HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol). [1B]</p> <p>3. Sugerujemy, aby u osób z chorobami współistniejącymi lub z ograniczonym oczekiwanym czasem przeżycia i ryzykiem hipoglikemii docelowy odsetek HbA1c wynosił >7,0% (>53 mmol/mol). [2C]</p> <p>4. U chorych na PChN i cukrzycę kontrola glikemii powinna być składową wielokierunkowej strategii leczenia, obejmującej kontrolę ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz promowanie stosowania ACEI lub ARB, statyn i leków przeciwpatykowych, jeśli istnieją wskazania kliniczne.</p> <p>Spożycie soli Zalecamy, aby u dorosłych dzienne spożycie soli wynosiło <90 mmol (<2 g) sodu (co odpowiada 5 g chlorku sodu), jeżeli nie ma przeciwwskazań. [1C]</p> <p>Hiperurykemia Nie ma dostatecznych danych przemawiających za stosowaniem albo przeciwko stosowaniu leków zmniejszających stężenie kwasu moczowego w surowicy u chorych na PChN z objawową lub bezobjawową hiperurykemią, w celu zwalniania progresji PChN.</p> <p>Styl życia Zalecamy, aby chorych na PChN zachęcać do aktywności fizycznej odpowiedniej do istniejących chorób sercowo-naczyniowych oraz dobrze tolerowanej (≥30 minut 5 razy w tygodniu), do uzyskania zdrowej masy ciała (BMI 20-25 kg/m², w zależności od charakterystyki demograficznej danego kraju) oraz do zaprzestania palenia tytoniu. [1D]</p> <p>Dodatkowe porady odnośnie do żywienia Zalecamy, aby chorzy na PChN otrzymywali fachowe porady dotyczące diety, dostosowane do zaawansowania PChN oraz uwzględniające potrzebę interwencji w zakresie spożycia soli, fosforanów, potasu oraz białka, jeżeli istnieją wskazania. [1B]</p>
<p><i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2021¹⁰⁵</i></p>	<p>Kontrola ciśnienia krwi U chorych z PChN i ACR <70 mg/mmol, należy starać się utrzymać skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 140 mm Hg (docelowy zakres 120-139 mm Hg) i rozkurczowe poniżej 90 mm Hg. U chorych z PChN i ACR ≥70 mg/mmol, należy starać się utrzymać skurczowe ciśnienie krwi poniżej 130 mmHg (docelowy zakres 120-129 mmHg) i rozkurczowe ciśnienie krwi poniżej 80 mmHg.</p> <p>Wybór leku przeciwnadciśnieniowego Należy zaoferować antagonistę układu renina-angiotensyna (ARB lub ACE) (w najwyższej tolerowanej dawce) chorym z PChN, ACR >30 mg/mmol (kategoria A3) i nadciśnieniem. Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN. Należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia nadciśnienia u chorych z PChN, nadciśnieniem i ACR ≤30 mg/mmol (kategoria A1 i A2). Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku oraz • monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia tego w bezpieczny sposób. <p>U chorych z PChN należy zmierzyć stężenie potasu w surowicy i oszacować</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki.</p> <p>Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l.</p> <p>Jeżeli hiperkaliemia wyklucza zastosowanie antagonistów układu renina - angiotensyna, należy przeprowadzić ocenę, badanie i leczenie innych czynników, o których wiadomo, że wywołują hiperkaliemię, i ponownie sprawdzić stężenie potasu w surowicy.</p> <p>Jednoczesne przepisywanie leków, o których wiadomo, że wywołują hiperkaliemię, nie jest przeciwwskazaniem do stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna, należy jednak pamiętać, że może być konieczne częstsze monitorowanie stężenia potasu w surowicy.</p> <p>Należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna, jeśli stężenie potasu w surowicy wzrośnie do 6,0 mmol/l lub więcej, a inne leki, o których wiadomo, że wywołują hiperkaliemię, zostały odstawione.</p> <p>Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%.</p> <p>Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1-2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%.</p> <p>Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych), • jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy. <p>Statyny</p> <p>Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować atorwastatynę w dawce 20 mg, przy czym dozwolone jest zwiększenie dawki, jeśli nie osiągnięto >40% redukcji poziomu cholesterolu nie-HDL i chorzy mają eGFR na poziomie ≥ 30 ml/min/1,73 m²; w przypadku chorych z eGFR <30 ml/min/1,73 m², zwiększenie dawki jest dozwolone po konsultacji z nefrologiem.</p> <p>Doustne leki przeciwplatek i antykoagulanty</p> <p>Zależy zaoferować leki przeciwplatekowe chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia.</p> <p>Dorośli chorzy z PChN i cukrzycą (typu 1 lub 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACEI/ARB, jeśli ACR ≥ 3 mg/mmol. <p>Dorośli chorzy z PChN i cukrzycą typu 2:</p>

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • do ACEI/ARB należy dodać inhibitor SGLT-2, jeśli ACR >30 mg/mmol (można rozważyć przy ACR 3-30 mg/mmol) i pacjent spełnienia kryteria uwzględnione w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (w tym odpowiednie progi eGFR).
<i>American Collage of Physicians</i> 2013 ¹⁰⁶	<p>ACP odradza przeprowadzanie badań przesiewowych w kierunku przewlekłej choroby nerek u bezobjawowych dorosłych bez czynników ryzyka przewlekłej choroby nerek (stopień zaleceń: słabe zalecenie, niska jakość dowodów).</p> <p>ACP odradza wykonywanie testów na obecność białka w moczu u dorosłych z cukrzycą lub bez, którzy obecnie przyjmują inhibitor konwertazy anangiotensyny lub bloker receptora angiotensyny II. (stopień zaleceń: słabe zalecenie, niska jakość dowodów).</p> <p>ACP zaleca, aby klinicyści wybrali terapię farmakologiczną obejmującą albo inhibitor konwertazy angiotensyny (dane umiarkowane), albo bloker receptora angiotensyny II (dane wysokiej jakości) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i przewlekłą chorobą nerek w stopniu od 1 do 3 (stopień zaleceń: silna rekomendacja).</p> <p>ACP zaleca, aby klinicyści wybierali statyterapię w celu kontrolowania podwyższonego poziomu lipoprotein o niskiej gęstości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1 do 3 (stopień zaleceń: silne zalecenie, dowody o umiarkowanej jakości).</p>
<i>American Academy of Family Physicians</i> z 2012 roku ¹⁰⁷	<p>Pacjenci z chorobą nerek bez cukrzycy, ze stosunkiem białka do kreatyniny w moczu większym niż 200 mg/g oraz chorzy na cukrzycową chorobę nerek powinni być leczeni inhibitorem ACE lub blokerem receptora angiotensyny II.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania inhibitorów ACE i antagonistów receptora angiotensyny II ze względu na objawowe niedociśnienie i pogorszenie czynności nerek.</p> <p>Docelowe stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać 11 g/dl (110 g/l) u pacjentów otrzymujących leki stymulujące erytropoezę ze względu na ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych.</p> <p>Należy unikać stosowania gadolinu u pacjentów ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego poniżej 30 ml/min/1,73 m² lub z ostrym uszkodzeniem nerek spowodowanym zespołem wątrobowo-nerkowym lub w okresie okołoperacyjnym po przeszczepieniu wątroby.</p>

1 - zalecane, 2 - sugerowane; A - wysoka, B - umiarkowana, C - niska, D - bardzo niska.

2.3 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, przy czym zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”,⁹ w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m².

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja **jest węższa** niż populacja objęta wskazaniem rejestracyjnym w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co wynika z ograniczeń budżetowych płatnika publicznego w Polsce, a więc konieczności objęcia refundacją jedynie pacjentów o największym ryzyku progresji choroby, którzy odniosą najwięcej korzyści z leczenia dapagliflozyną.

2.3.1 Liczebność populacji docelowej

Zgodnie z rozpoznaniem wg klasyfikacji ICD-10: N18, N18.0, N18.8, N18.9 i N19 dane NFZ wskazują, że liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w Polsce systematycznie wzrasta i w 2019 roku wyniosła 237,7 tys., z czego 27,7 tys. stanowili pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek.⁴³

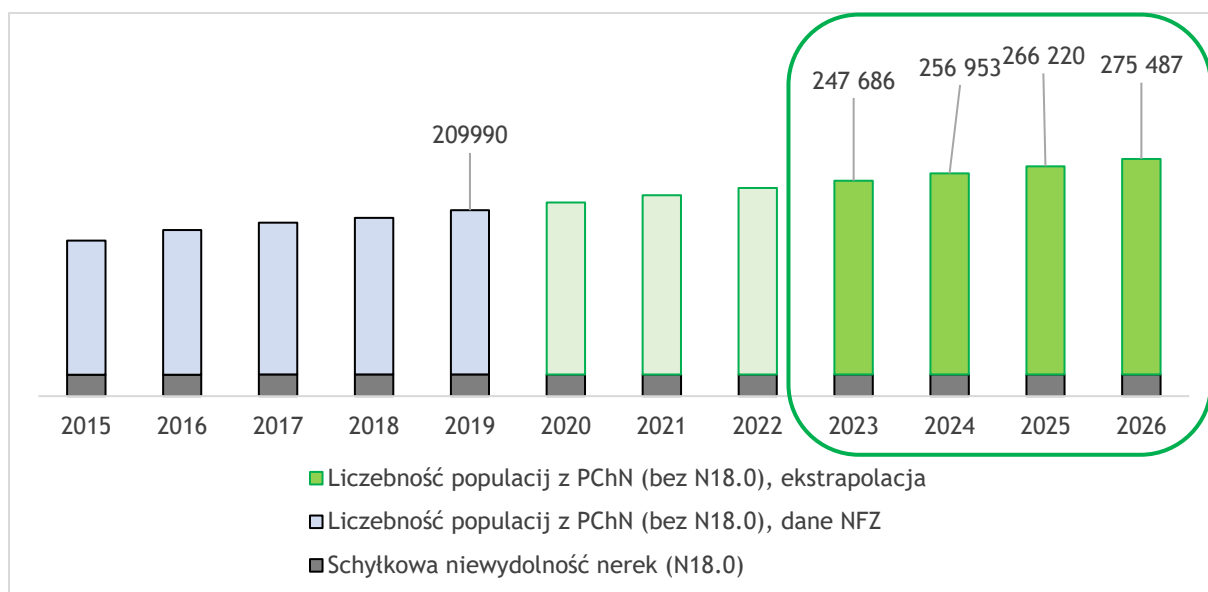
Zgodnie z ChPL, ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z $GFR < 25$ ml/min.⁹ W związku z tym, w niniejszych oszacowaniach pominięto chorych z N18.0 - Schyłkowa niewydolność nerek.

Dane dla pozostałych rozpoznań ekstrapolowano z przyjęciem liniowego trendu wzrostowego. Oszacowano, że liczba chorych z PChN, u których dapagliflozyna będzie mogła być zastosowana wyniesie 247 686, 256 953, 266 220 i 275 487 odpowiednio w I, II, III i IV roku analizy.

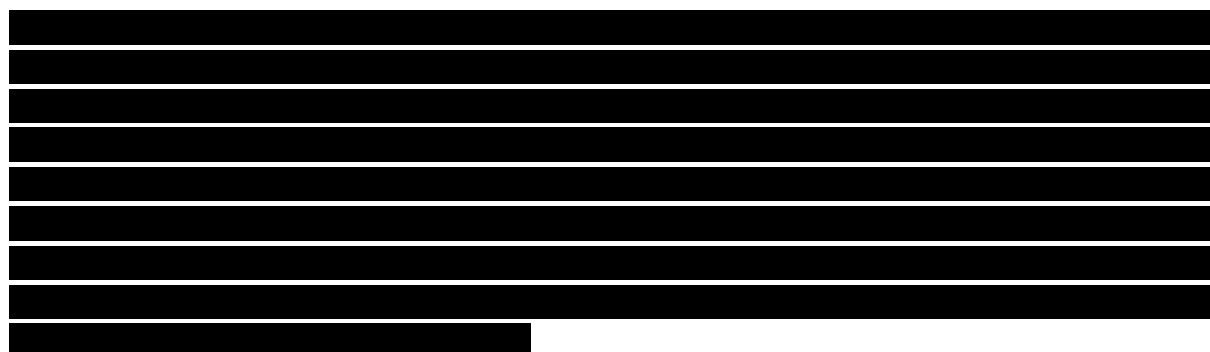
Tab. 36. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana (2015-2019 dane NFZ, od 2020 dane ekstrapolowane).

PChN	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
N	171 250	184 953	194 088	200 142	209 990	219 885	229 152	238 419	247 686	256 953	266 220	275 487

Rys. 54. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana.



Do oszacowania populacji docelowej wykorzystano dane uzyskane od ekspertów klinicznych oraz dane literaturowe przyjęte w pierwszym wskazaniu nefrologicznym dla dapagliflozyny. Dane zostały pozytywnie zweryfikowane przez analityków AOTMiT, a pozytywna rekomendacja Prezesa AOTMiT stała się podstawą do uzyskania refundacji od 1 lipca 2022 r.



Tab. 37. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.

Parametr	I rok	II rok	III rok	IV rok
Liczebność populacji docelowej	■	■	■	■

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest dapagliflozyna (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, przy czym zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczęcia leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”, w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

3.1 Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące dapagliflozyny. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA).

Tab. 38. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Forxiga®, tabletki powlekane 10 mg, 30 szt., kod EAN: 05909990975884.
Kod ATC i nazwa grupy	A10BK01. Leki stosowane w cukrzycy. Inhibitory kotransportera sodowoglukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	Dapagliflozyna
Dawkowanie	<u>Przewlekła choroba nerek</u> Zalecana dawka to 10 mg dapagliflozyny raz na dobę.
Sposób podawania	Produkt Forxiga może być przyjmowany raz na dobę, o każdej porze dnia, w trakcie lub między posiłkami. Tabletki należy połykać w całości.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Dapagliflozyna jest bardzo silnym (K _i : 0,55 nM), wybiórczym i odwracalnym inhibitorem SGLT2. Zahamowanie SGLT2 przez dapagliflozynę zmniejsza wchłanianie zwrotne glukozy z filtracji kłębuszkowej w proksymalnym kanalikule nerkowym z jednoczesnym zmniejszeniem reabsorpcji sodu, prowadząc do wydalania glukozy z moczem i osmozy diuretycznej. Z tego względu, dapagliflozyna zwiększa dostarczanie sodu do kanalika dystalnego, co zwiększa cewkowo-kłębuszkowe sprzężenie zwrotne i zmniejsza ciśnienie wewnątrz-kłębuszkowe. Ten mechanizm w połączeniu z osmozą diuretyczną prowadzi do zmniejszenia hiperwolemii, obniżenia ciśnienia krwi oraz zmniejszenia obciążenia wstępnego i obciążenia następczego, co może korzystnie wpływać na przebudowę serca i zachowanie czynności nerek. Inne działania obejmują zwiększenie wartości hematokrytu oraz zmniejszenie

	<p>masy ciała. Korzystny wpływ dapagliflozyny na serce nie zależy wyłącznie od jej działania zmniejszającego stężenie glukozy we krwi i nie ogranicza się do pacjentów z cukrzycą, co wykazano w badaniach DAPA-HF i DAPA-CKD.</p> <p>Dapagliflozyna poprawia kontrolę glikemii zarówno na czczo jak i po posiłku przez zmniejszenie wchłaniania zwrotnego glukozy w nerkach, prowadząc do wydalania glukozy z moczem. Wydalanie glukozy obserwowane jest po zastosowaniu pierwszej dawki i trwa w ciągu 24-godzinnej przerwy między kolejnymi dawkami i utrzymuje się przez cały okres leczenia. Ilość glukozy usuwanej przez nerki dzięki mechanizmowi ich działania zależy od stężenia glukozy we krwi i stopnia filtracji kłębuszkowej (GFR). Dlatego u osób z prawidłowym stężeniem glukozy we krwi dapagliflozyna ma mniejszą skłonność do powodowania hipoglikemii. Dapagliflozyna nie zaburza prawidłowego endogennego wytwarzania glukozy w odpowiedzi na hipoglikemię. Dapagliflozyna działa niezależnie od wydzielania i działania insuliny. W badaniach klinicznych dotyczących dapagliflozyny obserwowano poprawę wskaźnika HOMA <i>beta-cell</i> (model oceny homeostazy dla czynności komórek beta).</p> <p>SGLT2 ulega selektywnej ekspresji w nerkach. Dapagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek peryferyjnych i jest > 1400 razy bardziej selektywna dla SGLT2 niż dla SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za absorpcję glukozy w jelitach.</p>
--	--

* Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”, w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥ 25 i <60 ml/min/1,73 m².

3.1.1 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 39. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2012 r.</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 sierpnia 2017 r.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2, jako leczenie wspomagające dietę i ćwiczenia fizyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w monoterapii, gdy stosowanie metforminy nie jest właściwe ze względu na brak tolerancji; • w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi przyjmowanymi w leczeniu cukrzycy typu 2. <p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową.</p> <p>Zgodnie z pozytywną decyzją CHPM z dnia 15 grudnia 2022 r.: u osób dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.¹⁰⁸</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Produkt Forxiga jest wskazany do stosowania u osób dorosłych</p>

	w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	bd

bd - brak danych.

3.1.2 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.3 Przedawkowanie

Dapagliflozyna nie wywiera toksycznego wpływu po zastosowaniu pojedynczych doustnych dawek do 500 mg (50-krotność maksymalnej zalecanej dawki u ludzi) u zdrowych ochotników. U tych ochotników, przez okres zależny od dawki (co najmniej 5 dni dla dawki wynoszącej 500 mg), w moczu występowała glukoza, ale nie odnotowano przypadków odwodnienia, hipotensji lub nierównowagi elektrolitowej, jak również klinicznie znaczącego wpływu na odstęp QT.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe leczenie podtrzymujące zgodne ze stanem klinicznym pacjenta. Nie prowadzono badań dotyczących usuwania dapagliflozyny za pomocą hemodializy.

3.1.4 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przewlekła choroba nerek

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższe działania niepożądane zostały zgłoszone podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo i w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Żadne z nich nie było zależne od dawki.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania została zdefiniowana zgodnie z poniższym schematem: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 40. Działania niepożądane dapagliflozyny w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyt często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i jelit i powiązane zakażenia narządów płciowych ^{*,b,c} zakażenia układu moczowego ^{*,b,d}	zakażenia grzybicze**		martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) ^{b,i}
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia (podczas jednoczesnego stosowania z SU lub insuliną) ^b		niedobór płynów ^{b,e} , wzmoczone pragnienie**	cukrzycowa kwasica ketonowa (gdy lek jest stosowany w cukrzycy typu 2) ^{b,i,k}	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy			
Zaburzenia żołądka i jelit			zaparcia**, suchość w ustach**		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka ^j			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców*			
Zaburzenia nerek i układu moczowego		dysuria, wielomocz ^{*,f}	nykturia**		cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

Układy i narządy	Bardzo często	Często*	Niezbyst często**	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			świąd sromu i pochwy**, świąd narządów płciowych**		
Badania laboratoryjne		zwiększony hematokryt ^g , obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny podczas leczenia początkowego ^b , dyslipidemia ^h	zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi podczas leczenia początkowego**, ^b zwiększenie stężenia mocznika we krwi**, zmniejszenie masy ciała**		

a Tabela przedstawia dane z badań klinicznych trwających do 24 tygodni (krótkotrwałe) bez względu na ochronę glikemiczną.

b Należy zapoznać się z treścią właściwego akapitu poniżej, w celu uzyskania bliższych informacji.

c Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki prącia i powiązane zakażenia narządów płciowych dotyczą wcześniej zdefiniowanych określeń: zakażenia grzybicze sromu i pochwy, zakażenia pochwy, zapalenie żołądki prącia, grzybicze zakażenia narządów płciowych, kandydoza sromu i pochwy, zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki wywołane przez Candida, kandydoza narządów płciowych, zakażenia narządów płciowych, zakażenia męskich narządów płciowych, zakażenie prącia, zakażenie sromu, bakteryjne zakażenie pochwy, ropień sromu.

d Infekcja dróg moczowych dotyczy następujących określeń, wyszczególnionych według częstości raportowania: infekcja dróg moczowych, zapalenie pęcherza moczowego, infekcja dróg moczowych Escherichia, zapalenie dróg moczowo-płciowych, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie trójkąta pęcherza, zapalenie cewki moczowej, zapalenie nerek i zapalenie gruczołu krokowego.

e Niedobór płynów dotyczy m.in. wcześniej zdefiniowanych określeń: odwodnienie, hipowolemia, niedociśnienie.

f Wielomocz obejmuje preferowane określenia: częstomocz, wielomocz, zwiększone wydalanie moczu.

g Średnie zmiany wartości hematokrytu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg wynosiły 2,30% vs. -0,33% w grupie placebo. Wartości hematokrytu >55% raportowano u 1,3% pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. 0,4% w grupie kontrolnej.

h Średnie zmiany procentowe względem wartości początkowej u pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg vs. placebo, wynosiły: całkowity cholesterol 2,5% vs. 0,0%; frakcja HDL cholesterolu 6,0% vs. 2,7%; frakcja LDL cholesterolu 2,9% vs. -1,0%; triglicerydy -2,7% vs. -0,7%.

i Patrz punkt 4.4 w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

j Działanie niepożądane stwierdzono po wprowadzeniu do obrotu. Wysypka obejmuje następujące zalecane terminy, wymienione w kolejności częstości występowania w badaniach klinicznych: wysypka, wysypka uogólniona, wysypka ze świądem, wysypka plamkowa, wysypka grudkowo-plamista, wysypka krostkowa, wysypka pęcherzykowa i wysypka rumieniowa. W badaniach klinicznych z aktywnym komparatorem oraz kontrolowanych placebo (dapagliflozyna, n = 5936; cała grupa kontrolna, n = 3403) częstość występowania wysypki była podobna w przypadku dapagliflozyny (1,4%) i wszystkich grup kontrolnych (1,4%).

k Zgłaszana w badaniu skutków leczenia w układzie sercowo-naczyniowym u pacjentów z cukrzycą typu 2 (DECLARE). Częstość występowania jest oparta na odsetku rocznym.

* Zgłaszano u $\geq 2\%$ pacjentów stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej niż w grupie placebo.

** Zgłaszano przez badaczy jako możliwe mające związek, prawdopodobnie mające związek lub mające związek z leczeniem u $\geq 0,2\%$ ochotników i o $\geq 1\%$ częściej i co najmniej 3 ochotników więcej leczonych dapagliflozyną w dawce 10 mg w porównaniu z placebo.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zapalenie sromu i pochwy, zapalenie żołądki i powięzane zakażenia narządów płciowych zgłaszano u 5,5% ochotników stosujących dapagliflozynę w dawce 10 mg i u 0,6% ochotników stosujących placebo. Większość zakażeń miała nasilenie łagodne do umiarkowanego, a pacjenci reagowali na rozpoczęte standardowe leczenie i rzadko dochodziło do przerwania stosowania dapagliflozyny. Zakażenia zgłaszano częściej u kobiet niż u mężczyzn (odpowiednio 8,4% i 1,2% dla dapagliflozyny i placebo), a osobnicy, którzy mieli podobne zakażenia w wywiadzie, częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi dotyczącymi zakażeń narządów płciowych była niewielka: po 2 pacjentów w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF żaden pacjent nie zgłaszał ciężkich zdarzeń niepożądanych dotyczących zakażeń narządów płciowych w grupie leczonej dapagliflozyną i jeden pacjent zgłaszał takie zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną było 7 (0,3%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażeń narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego pacjenta.

W badaniu DAPA-CKD u 3 (0,1%) pacjentów stwierdzono ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych w grupie otrzymującej dapagliflozynę i żadnego takiego zdarzenia w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 3 (0,1%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych, a w grupie otrzymującej placebo nie było żadnego takiego przypadku. Ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczące zakażenia narządów płciowych lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażenia narządów płciowych nie były zgłaszane u żadnego pacjenta bez cukrzycy.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia zgorzeli Fourniera u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2, w tym dapagliflozynę.

W badaniu DECLARE z udziałem 17 160 pacjentów z cukrzycą typu 2 i średnim czasem ekspozycji wynoszącym 48 miesięcy zgłoszono w sumie 6 przypadków zgorzeli Fourniera, jeden w grupie leczonej dapagliflozyną i 5 w grupie placebo.

Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii zależy od rodzaju terapii podstawowej stosowanej w każdej z grup.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem dapagliflozyny w monoterapii, w leczeniu skojarzonym z metforminą lub w leczeniu skojarzonym z sitagliptyną (z metforminą lub bez niej), częstość występowania zdarzeń lekkiej hipoglikemii była podobna (< 5%) pomiędzy grupami leczonych pacjentów, z uwzględnieniem grupy placebo do 102 tygodni leczenia. We wszystkich badaniach klinicznych zdarzenia ciężkiej hipoglikemii występowały niezbyt często, a częstość ta była porównywalna we wszystkich grupach leczonych pacjentów,

z uwzględnieniem grupy placebo. Częstość występowania hipoglikemii była większa w badaniach klinicznych, w których dodatkowo podawano pochodną sulfonylomocznika lub insulinę.

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo glimepiryd, w tygodniach 24 i 48, częściej obserwowano lekką hipoglikemię w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z dapagliflozyną w dawce 10 mg (6,0% i odpowiednio 7,9%), niż w grupie pacjentów stosujących glimepiryd z placebo (2,1% i odpowiednio 2,1%).

W badaniach klinicznych, w których stosowano dodatkowo insulinę, w 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia ciężkiej hipoglikemii odpowiednio u 0,5% i 1,0% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę. W 24 i 104 tygodniu obserwowano zdarzenia lekkiej hipoglikemii odpowiednio u 40,3% i 53,1% pacjentów, którzy otrzymywali 10 mg dapagliflozyny i insulinę oraz u 34,0% i 41,6% pacjentów otrzymujących placebo i insulinę.

W badaniu, w którym stosowano dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika przez okres do 24 tygodni nie odnotowano ciężkiej hipoglikemii. Lekką hipoglikemię stwierdzono u 12,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg w skojarzeniu z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika oraz u 3,7% pacjentów, którzy otrzymywali placebo łącznie z metforminą oraz pochodną sulfonylomocznika.

W badaniu DECLARE nie obserwowano zwiększonego ryzyka ciężkiej hipoglikemii pod wpływem leczenia dapagliflozyną w porównaniu z placebo. Zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 58 (0,7%) pacjentów leczonych dapagliflozyną oraz 83 (1,0%) pacjentów leczonych placebo.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłaszano u 4 (0,2%) pacjentów zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo i były one obserwowane wyłącznie u pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-CKD zdarzenia poważnej hipoglikemii zgłoszono u 14 (0,7%) pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę i u 28 (1,3%) pacjentów z grupy placebo; zdarzenia te były obserwowane tylko u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Niedobór płynów

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań reakcje sugerujące niedobór płynów (w tym, odwodnienie, hipowolemia lub hipotensja) zgłaszano u 1,1% osobników stosujących 10 mg dapagliflozyny i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie działania niepożądane związane z niedoborem płynów wystąpiły u < 0,2% pacjentów i były zrównoważone w obydwu grupach, z dapagliflozyną i z placebo.

W badaniu DECLARE liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów była wyważona pomiędzy grupami terapeutycznymi: 213 (2,5%) oraz 207 (2,4%) odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo. Ciężkie zdarzenia niepożądane były zgłaszane u 81 (0,9%) i 70 (0,8%) pacjentów odpowiednio z grupy leczonej dapagliflozyną i placebo. Zdarzenia były na ogół wyważone pomiędzy grupami terapeutycznymi

w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, stosowanie leków moczopędnych, ciśnienie krwi oraz stosowanie ACE-I/ARB. U pacjentów z wyjściową wartością eGFR < 60 ml/min/1,73 m² odnotowano 19 ciężkich zdarzeń niepożądanych sugerujących niedobór płynów w grupie leczonej dapagliflozyną oraz 13 zdarzeń w grupie placebo.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 170 (7,2%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 153 (6,5%) w grupie otrzymującej placebo. Mniej pacjentów z ciężkimi objawami sugerującymi niedobór płynów było w grupie leczonej dapagliflozyną (23 [1,0%]) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (38 [1,6%]). Wyniki były podobne niezależnie od obecności cukrzycy przed rozpoczęciem badania i wyjściowej wartości eGFR.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów ze zdarzeniami sugerującymi niedobór płynów wyniosła 120 (5,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 84 (3,9%) w grupie otrzymującej placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 16 (0,7%) pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane z objawami sugerującymi niedobór płynów, a w grupie placebo zdarzenia te wystąpiły u 15 (0,7%) pacjentów.

Cukrzycowa kwasica ketonowa

W badaniu DECLARE, przy medianie czasu ekspozycji wynoszącej 48 miesięcy zdarzenia DKA (ang. diabetes ketoacidosis - DKA) były zgłaszane u 27 pacjentów z grupy otrzymującej dapagliflozynę w dawce 10 mg oraz u 12 pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Występowanie zdarzeń było rozłożone równomiernie w całym okresie badania. Spośród 27 pacjentów ze zdarzeniami DKA w grupie leczonej dapagliflozyną 22 jednocześnie otrzymywało leczenie insuliną w chwili wystąpienia zdarzenia. Czynniki wywołujące DKA były zgodne z przewidywaniami dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W badaniu DAPA-HF zdarzenia DKA zgłaszano u 3 pacjentów z cukrzycą typu 2 w grupie leczonej dapagliflozyną i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD u żadnego pacjenta z grupy leczonej dapagliflozyną nie zgłoszono zdarzeń DKA, a w grupie otrzymującej placebo zdarzenia te zgłoszono u 2 pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zakażenia układu moczowego

W zbiorczych danych o bezpieczeństwie pochodzących z 13 badań zakażenia układu moczowego częściej zgłaszano w przypadku dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio 4,7% vs. 3,5%; patrz punkt 4.4). Większość zgłaszanych zakażeń było łagodnych do umiarkowanych, a ochotnicy zareagowali na standardowe leczenie. Zakażenia układu moczowego rzadko powodowały przerwanie stosowania dapagliflozyny. Zakażenia częściej zgłaszano wśród kobiet, a ochotnicy z zakażeniem układu moczowego w wywiadzie częściej ulegali zakażeniom nawracającym.

W badaniu DECLARE ciężkie zdarzenia zakażeń układu moczowego były zgłaszane rzadziej po zastosowaniu dapagliflozyny w dawce 10 mg w porównaniu z placebo, odpowiednio 79 (0,9%) zdarzeń w porównaniu z 109 (1,3%) zdarzeniami.

W badaniu DAPA-HF liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami zakażeń układu moczowego wyniosła 14 (0,6%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 17 (0,7%) w grupie otrzymującej placebo. W każdej z grup - grupie leczonej dapagliflozyną i otrzymującej placebo - było 5

(0,2%) pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia z powodu zakażenia układu moczowego.

W badaniu DAPA-CKD liczba pacjentów z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi zakażeń układu moczowego wyniosła 29 (1,3%) w grupie leczonej dapagliflozyną i 18 (0,8%) w grupie placebo. W grupie leczonej dapagliflozyną u 8 (0,4%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego, a w grupie placebo były 3 (0,1%) takie przypadki. Liczba pacjentów bez cukrzycy zgłaszających ciężkie zdarzenia niepożądane zakażeń układu moczowego lub zdarzenia niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia z powodu zakażeń układu moczowego była podobna w grupach terapeutycznych (6 [0,9%] w por. z 4 [0,6%] dla ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz 1 [0,1%] w porównaniu z 0 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zakończenia leczenia odpowiednio w grupie otrzymującej dapagliflozynę i w grupie placebo).

Wzrost wartości kreatyniny

Działania niepożądane mające związek ze wzrostem kreatyniny były pogrupowane (tj. obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, niewydolność nerek, wzrost kreatyniny we krwi i obniżone tempo przesączania kłębuszkowego). Ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 3,2% i 1,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niewydolnością nerek o słabym nasileniu (początkowe eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m²) ta grupa działań niepożądanych była raportowana odpowiednio u 1,3% i 0,8% pacjentów, którzy otrzymywali dapagliflozynę w dawce 10 mg i placebo. Te działania niepożądane były częstsze u pacjentów z początkowym eGFR \geq 30 i $<$ 60 ml/min/1,73 m² (18,5% dla dapagliflozyny 10 mg vs. 9,3% dla placebo).

Dalsza ocena pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane związane z nerkami wykazała, że u większości doszło do zmiany wartości kreatyniny w surowicy \leq 0,5 mg/dl w stosunku do wartości początkowych. W trakcie kontynuowania terapii obserwowany wzrost kreatyniny był generalnie przemijający bądź odwracalny w przypadku zaprzestania leczenia.

W badaniu DECLARE, obejmującym pacjentów w podeszłym wieku i pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m²), eGFR zmniejszył się z czasem w obu grupach terapeutycznych. Po upływie 1 roku średnia wartość eGFR była nieco mniejsza, a po 4 latach średnia wartość eGFR była nieco większa w grupie leczonej dapagliflozyną w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu DAPA-HF wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie leczonej dapagliflozyną, jak i w grupie otrzymującej placebo. Początkowe zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -1,1 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 20 miesiącach zmiana eGFR względem wartości wyjściowych była podobna w grupach terapeutycznych: -5,3 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej dapagliflozyną i -4,5 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo.

W badaniu DAPA-CKD wartość eGFR zmniejszyła się z czasem zarówno w grupie otrzymującej dapagliflozynę, jak i w grupie placebo. Początkowe (dzień 14.) zmniejszenie średniej wartości eGFR wyniosło -4,0 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -0,8 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej placebo. Po 28 miesiącach zmiana w eGFR względem wartości wyjściowych wyniosła - 7,4 ml/min/1,73 m² w grupie otrzymującej dapagliflozynę i -8,6 ml/min/1,73 m² w grupie placebo.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie dapagliflozyna jest refundowana w Polsce w leczeniu:

- cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość;
- przewlekłej niewydolności serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów;
- przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.¹

3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji

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

Tab. 41. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Forxiga® (dapagliflozyna), tabletki powlekane: [REDACTED] [REDACTED]
Proponowany RSS	brak
Kategoria dostępności refundacyjnej	w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę

Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa (251.0)

Tab. 42. Wnioskowane wskazanie.

Wnioskowane wskazanie	Przewlekła choroba nerek u dorosłych chorych ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² *, albuminurią lub białkomoczem, leczonych terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEI) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
-----------------------	--

* Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego „Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR <25 ml/min”, w związku z czym w praktyce wnioskowana populacja będzie obejmowała chorych z eGFR ≥25 i <60 ml/min/1,73 m².

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla dapagliflozyny

Dapagliflozyna obecnie refundowana jest w ramach katalogu A1 („Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym”) w grupie limitowej „251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny”, przy poziomie odpłatności dla pacjenta wynoszącym 30%.



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

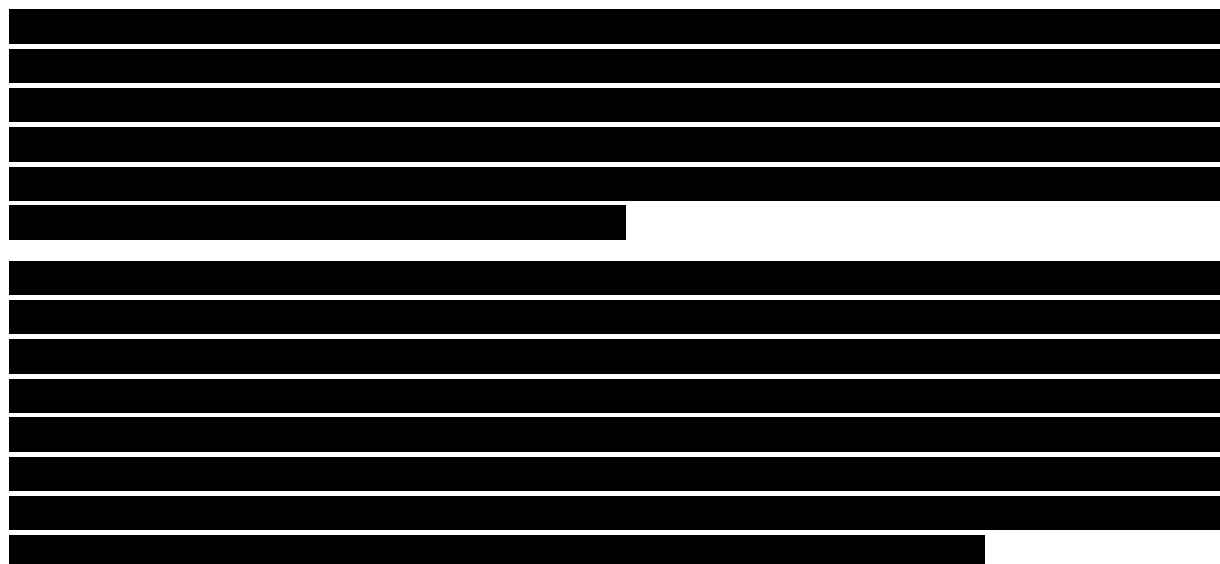
Zgodnie z ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie - leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym

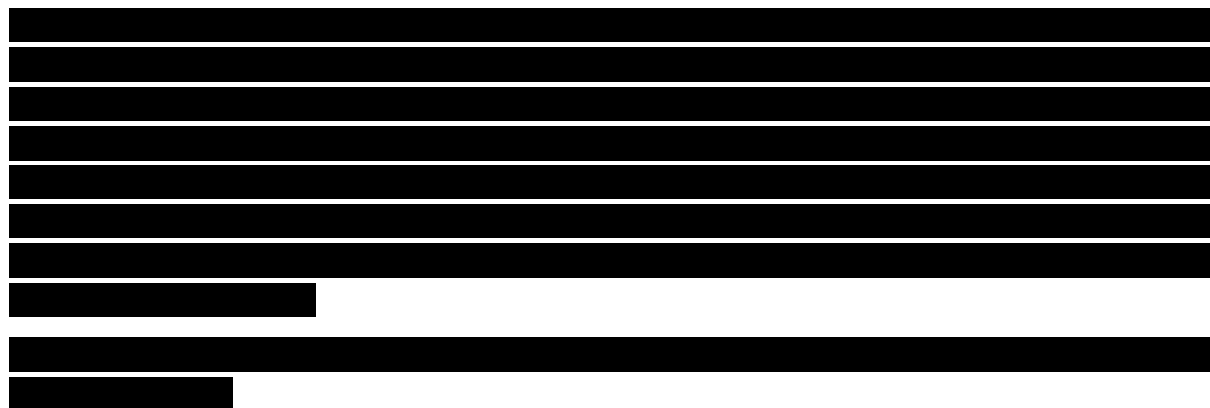
zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego;

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

Zgodnie z Rozporządzeniem Rady Ministrów z 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2023 r., minimalne wynagrodzenie za pracę od 1 stycznia 2023 roku ustalono na 3 490 PLN.¹⁰⁹



³ Zdefiniowana dawka dobową (DDD) dla dapagliflozyny wg Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) wynosi 10 mg (WHO ATC/DDD).



Tab. 43. Cena dapagliflozyny (Forxiga®, 10 mg, 30 szt.) uwzględniona w analizie.

Opakowanie	CZB, PLN	UCZ*, PLN	CHB**, PLN	CD, PLN	WLF, PLN	WDŚ, PLN	Koszt NFZ, PLN
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

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

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Dapagliflozyna była wcześniej oceniana przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji we wskazaniu „leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii” - rekomendacja pozytywna.

Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie AOTMiT dotyczące leków wskazanych w leczeniu przewlekłej choroby nerek lub przewlekłej niewydolności nerek u dorosłych przedstawiono poniżej.

Tab. 44. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2022 z dnia 19 września 2022 roku</p> <p>Rekomendacja nr 93/2022 z dnia 23 września 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kerendia (finerenonum), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN: 04057598013536, • Kerendia (finerenonum), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN: 04057598013581, <p>we wskazaniu leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Badanie FIDELIO było porównaniem finerenonum z placebo, a nie wobec aktywnego komparatora. 2. Nie ma żadnych rekomendacji refundacyjnych (NICE miał opublikować stanowisko do 14 września 2022). 3. Lek nie jest finansowany w żadnym kraju UE iEFTA (na 30 wskazanych). 4. Oszacowanie populacji budzi wątpliwości. 	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, GTIN:04057598013581; • Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, GTIN:04057598013536 <p>we wskazaniu leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, mając na uwadze wyniki przeprowadzonych analiz i ich ograniczenia, a także niewystarczający [...] rekomenduje jak we wstępie. Warto także zwrócić uwagę, że jak dotąd wnioskowana technologia nie jest finansowana w żadnym kraju UE iEFTA (na 30 wskazanych).</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 18/2022 z dnia 7 marca 2022 roku</p> <p>Rekomendacja nr 18/2022 z dnia 8 marca 2022 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna), tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884 we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 30%.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga, dapagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl., kod GTIN 05909990975884, do stosowania we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii, w ramach [...] grupy limitowej [...], z poziomem odpłatności dla pacjenta [...], w dostępności w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, pod warunkiem [...].</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>Główne argumenty decyzji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DAPA zmniejsza śmiertelność, szczególnie z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz hospitalizacje z powodu niewydolności serca u pacjentów z PChN i albuminurią, nietolerujących lub leczonych nieskutecznie ACEi lub ARB. 2. DAPA zmniejszyła także postęp niewydolności nerek i była dobrze tolerowana. 3. Koszt DAPA [...] jest znacznie niższy od prognozy opłacalności, ale wydatki płatnika i pacjenta wzrosną dość znacznie. 	<p>Mając na uwadze powyższe, Prezes Agencji uznaje finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne, jednak z uwagi na niepewność dotyczącą oszacowanej liczebności populacji docelowej za konieczne uważa wprowadzenie mechanizmu, który zabezpieczy płatnika publicznego przed wydatkami wykraczającymi poza wartości przedstawione w analizach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 86/2019 z dnia 7 października 2019 roku Rekomendacja nr 84/2019 z dnia 11 października 2019r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (preparat złożony Wapnia (R,S)-3-metylo-2-oksowalerianian (α-ketoanalog DL-izoleucyny), Wapnia 4-metylo-2-oksowalerianian (α-ketoanalog leucyny), Wapnia 2-okso-3-fenylpropionian (α-ketoanalog fenyloalaniny), Wapnia 3-metylo-2-oksomaślan (α-ketoanalog waliny), Wapnia (R,S)-2-hydroksy-4-metylotiomaślan (α-hydroksyanalog DL-metioniny), L-lizyny octan (L-lizyna), L-treonina, L-tryptofan, L-histydyna, L-tyrozyna), tabletki powlekane, 630 mg, 100 tabl., kod EAN: 5909990338511, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i uważa za właściwe dalsze, znaczące obniżenie ceny leku oraz wprowadzenie mechanizmu capingowego, polegającego na określeniu rocznego pułapu wydatków</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (preparat złożony) w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoaminokwasami (ICD-10 N18)” pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wprowadzeniu dodatkowego mechanizmu uzależnionego od wielkości sprzedaży oraz włączeniu do programu pacjentów przestrzegających diety, w stadium 3b, 4 i 5 przewlekłej choroby nerek (PChN).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>płatnika publicznego odpowiadającego populacji ograniczonej do pacjentów przestrzegających diety i pokrycia kosztów refundacji preparatu powyżej wartości progowej przez Wnioskodawcę. Rada zgłasza uwagi do projektu programu lekowego, uznając za warunek niezbędny zmianę warunków włączenia do programu tak, aby odpowiadały one zapisom w ChPL dotyczącym poziomu eGFR (<25 ml/min) -leczenie ketoanalogami powinno być zatem stosowane u wybranych, przestrzegających diety chorych, w stadium 3b, 4 i 5 przewlekłej choroby nerek (PChN). Rada akceptuje usunięcie kryterium wyłączenia pkt 4.ppkt 3.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Pomimo, że dowody naukowe na skuteczność preparatu Ketosteril są bardzo ograniczone, Rada uważa, że lek może znaleźć zastosowanie u wybranych chorych z PChN. Kryteria włączenia do programu lekowego powinny jednak odpowiadać zapisom zawartym w ChPL. Ponieważ obciążenie budżetu związane ze stosowaniem produktu Ketosteril może być bardzo duże, a modelowanie farmako-ekonomiczne jest obarczone bardzo dużym marginesem niepewności, między innymi ze względu na jakość dostępnych dowodów naukowych, Rada uważa, że mechanizm RSS powinien być silny i uwzględniać powyższe ryzyka oraz znaczne ograniczenie populacji włączonej do programu.</p>	
Opinia Rady Przejrzystości nr 21/2016 z dnia 25 stycznia 2016 roku	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktów leczniczych, zawierających substancję czynną colecalciferolum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego (przewlekła choroba nerek), ponieważ przedmiotowe wskazanie może być finansowane w ramach wskazań zarejestrowanych.</p>	-

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Preparaty witaminy D3 mają udowodnione działanie w zakresie profilaktyki i leczenia jej niedoborów powodujących krzywicę, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i zmniejszenie odporności. Szczególne znaczenie odgrywają w profilaktyce i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, która jest czynnikiem rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych i zwiększonej śmiertelności u tych chorych. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w przewlekłej chorobie nerek zalecane jest ograniczanie podaży fosforanów w diecie, stosowanie leków wiążących fosforany oraz suplementacja wapnia i witaminy D. Należy zauważyć, że zarejestrowane wskazania dostępnych w obrocie preparatów witaminy D3 obejmują m. in. profilaktykę i leczenie niedoboru witaminy D (Devikap) oraz zapobieganie schorzeniom, gdy stwierdzono ryzyko niedoboru witaminy D (Juvit D3). Przedmiotowe wskazanie, tj. przewlekła choroba nerek, jest schorzeniem przebiegającym z niedoborem witaminy D, a więc stosowanie preparatów witaminy D3 może być finansowane w ramach wskazań rejestracyjnych.</p>	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 5/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 6/2016 z dnia 18 stycznia 2016 roku</p> <p>Rekomendacja nr 4/2016 z dnia 18 stycznia 2016 Prezesa</p>	<p><u>Stanowisko:</u></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144609 oraz 2 mcg, 30 szt., kod EAN: 5909991144692 we wskazaniach: leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w</p>	<p><u>Rekomendacja:</u></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 1 mcg, 30 szt., Paricalcitol Teva, kapsułki miękkie, 2 mcg, 30 szt. we wskazaniu: Leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji	<p>stadium 3. i 4.) i po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem; leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek w stadium 5.) u pacjentów poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym po niepowodzeniu wcześniejszej terapii alfakalcydołem.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Paricalcitol jest, podobnie jak alfakalcydol (finansowany ze środków publicznych) i kalcitriol (niefinansowany ze środków publicznych), aktywnym analogiem witaminy D oddziałującym na receptory VDR. W przewlekłej chorobie nerek (PChN) leki te są podawane aby obniżyć poziom hormonu przytarczyc (PTH), który jest podwyższony u znacznego odsetka pacjentów (35% w stadium 3, 70% w stadium 4 PChN, >90% u pacjentów z krańcową niewydolnością nerek). Główną przyczyną niepowodzenia terapii aktywnymi analogami witaminy D jest hiperkalcemia, do której dochodzi u 20-30% pacjentów (Cozzolino i wsp., Am J Nephrol 2015; 42:228-236). Na podstawie badań nieklinicznych przypuszczano, że niebezpieczeństwo hiperkalcemii będzie większe przy podawaniu alfakalcydolu i kalcitriolu, a mniejsze przy podawaniu paricalcitolu, albowiem ten ostatni lek miał w mniejszym stopniu pobudzać VDR w lokalizacjach innych niż przytarczyca. Wyniki badań klinicznych bezpośrednio porównujących paricalcitol z alfakalcydołem u pacjentów dializowanych (Hansen i wsp., Kidney Int 2011; 80:841-850), oraz paricalcitol z kalcitriolem u pacjentów z 3 i 4 stopniem PChN (Coyne i wsp., Kidney Int 2014; 9:1620-1621) i u pacjentów dializowanych (Jamaluddin i wsp., Clin Exp Nephrol 2014; 18:507-514) przypuszczenia tego nie potwierdziły, niepowodzenia leczenia spowodowane hiperkalcemią były równie częste. Nadto w żadnym badaniu nie stwierdzono skuteczności terapii</p>	<p>Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Paricalcitol Teva. Głównymi wątpliwościami, które uniemożliwiają wydanie pozytywnej rekomendacji Prezesa, są: brak przedstawienia sposobów kwalifikacji pacjentów do terapii parykalcytolem oraz włączenie do analizy klinicznej badań obejmujących populację znacznie szerszą niż wnioskowana.</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 116/2015 z dnia 31 sierpnia 2015 roku</p> <p>Rekomendacja nr 69/2015 z dnia 4 września 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p>	<p>parikalcytolem u pacjentów, u których uprzednio terapia alfa-kalcydolem okazała się nieskuteczna.</p> <p><u>Stanowisko:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Ketosteril (ketoanalogi aminokwasów), 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511, w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD--10N 18)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u> W rekomendacji z 2009 roku Rada zaproponowała opracowanie takiego programu. Aktualnie brak jest dowodów wysokiej jakości, że technologia ta opóźnia rozpoczęcie dializoterapii i jest efektywna kosztowo, przynosząc oszczędności dla budżetu. Nie jest ona refundowana w większości krajów EFTA i nie znajduje ona poparcia ważnych krajowych ekspertów. Rada jest świadoma faktu, iż utrzymanie bardzo restrykcyjnej diety niskobiałkowej jest bardzo trudne.</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ketosteril, 200 mg, tabletki powlekane, 100 tabletek (5 blistrów po 20 tabletek), kod EAN 5909990338511, w ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z chorobami nerek ketoanalogami aminokwasów (ICD-10 N 18), z poziomem odpłatności dla pacjenta bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, nie znajduje uzasadnienia dla objęcia refundacją leku Ketosteril we wskazaniu zaproponowanym w programie lekowym.</p> <p>W opinii Prezesa wnioskowanie, iż dieta ze znacznie ograniczoną podażą białka i zastosowaniem doustnego preparatu Ketosteril jest terapią skuteczniejszą od konwencjonalnej diety niskobiałkowej w zapobieganiu i leczeniu następstw nieprawidłowego lub niewystarczającego metabolizmu białek u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium IV lub V i przeciwwskazaniem do terapii nerkozastępczej (RRT) na podstawie przedstawionych dowodów naukowych jest obarczone znaczną niepewnością oszacowań ze względu na niską wiarygodność metodyczną dowodów naukowych (niewielka populacja, niska ocena badań, implementacja danych ze skryptu publikacji). Wykazana przez wnioskodawcę skuteczność Ketosterilu tylko częściowo odnosi się do warunków stosowania produktu zgodnych z zaproponowanym programem lekowym, w związku z czym osiągnięcie efektu zdrowotnego przedstawionego w badaniach klinicznych może nie być</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
		<p>powielone w warunkach praktyki klinicznej. Wątpliwości wzbudza także opłacalność terapii oszacowana na podstawie przedstawionych badań klinicznych i przy założeniach dotyczących czasu trwania terapii i horyzontu czasowego w modelu. Zaznaczyć należy, że stosowanie wnioskowanej technologii medycznej ma kluczowe znaczenie dla okresu przeddializacyjnego i nie przedstawiono dowodów na to, że stosowanie ketoanalogów może zmieniać rokowanie po rozpoczęciu dializ, wobec czego prognozowanie zmian i opłacalności terapii w horyzoncie wykraczającym poza ten moment jest obarczone niepewnością. Przy założeniu horyzontu czasowego w modelu ekonomicznym równego okresowi obserwacji w badaniach klinicznych, terapia jest kosztowo-nieefektywna.</p> <p>Przedstawiany efekt zdrowotny nie uzasadnia prognozowanego wpływu na budżet płatnika. Ze względu na zidentyfikowane ograniczenia (choćby kryteria kwalifikacji do programu lekowego wskazujące na możliwość stosowania białka w ilości 0,6 g/kg mc), wyniki analizy wpływu na budżet mogą wskazywać na niedoszacowanie populacji i kosztów płatnika. W pierwszej kolejności na wielkość wydatków z budżetu płatnika może wpływać fakt, że jest to potencjalna terapia dodana dla każdego pacjenta z przewlekłą niewydolnością nerek w IV lub V fazie choroby, który ukończył 18 rok życia.</p> <p>Ze względu na przedstawione w rekomendacji ograniczenia zwiększające niepewność oszacowań, użyteczność przedstawionych opracowania wnioskodawcy w procesie oceny wnioskowanej technologii medycznej należy uznać za niską.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Rekomendacja nr 66/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny</p>	<p><u>Stanowisko:</u> Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację produktu Loniten (minoksydyl) tabletki 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym</p>	<p><u>Rekomendacja:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację w ramach procedury zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego nieposiadającego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, niezbędnego dla ratowania życia lub zdrowia pacjenta</p>

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Technologii Medycznych	<p>nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Nie jest to jedyna interwencja w tym wskazaniu, ponadto ma ona liczne i groźne działania niepożądane - np. tamponada serca. Interwencję tę odrzuca w pełni Konsultant Krajowy.</p>	<p>(import docelowy), produktu leczniczego Loniten (minoxidilum), tabletki a 2,5 mg, 5 mg oraz 10 mg, we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgodna refundację produktu Loniten (minoksydyl) tabletki a 2,5 mg, 5 mg, 10 mg we wskazaniach: schyłkowa niewydolność nerek w przebiegu nefropatii IgA, przewlekła niewydolność nerek z lekoopornym nadciśnieniem tętniczym.</p> <p>W opinii Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Nefrologii, we wnioskowanych wskazaniach przedmiotowa technologia medyczna nie znajduje uzasadnienia do objęcia refundacją ze środków publicznych.</p> <p>W terapii wskazań będących przedmiotem oceny stosowanych jest szereg interwencji alternatywnych, pozbawionych licznych i poważnych działań niepożądanych, jakimi cechuje się przedmiotowa technologia.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 18.11.2022 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Tab. 45. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Przewlekła choroba nerek.	NICE rekomenduje dapagliflozynę jako opcję leczenia przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych ze współistniejącą cukrzycą typu 2, z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² oraz ACR ≥22,6 mg/mmol, jako terapia dodana do zoptymalizowanej opieki standardowej, w tym najwyższej tolerowanej, zarejestrowanej dawki ACEI/ARB, jeśli nie występują przeciwwskazania/nietolerancja tych terapii. ⁹⁷
SMC 2022	Przewlekła choroba nerek.	SMC rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu przewlekłej choroby nerek przy następujących ograniczeniach: <ul style="list-style-type: none"> • u chorych z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m² na początku leczenia, • stosowanie ACEI/ARB (o ile są one tolerowane lub nie są przeciwwskazane), • ACR ≥23 mg/mmol, cukrzyca typu 2 lub oba.¹¹⁰
AWMSG 2022	Przewlekła choroba nerek.	Wykluczono z powodu oceny NICE.
NCPE 2022	Przewlekła choroba nerek.	NCPE nie zaleca pełnej oceny HTA. NCPE zaleca, aby nie rozważać refundacji dapagliflozyny po przedstawionej cenie. ¹¹¹

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2021	Przewlekła choroba nerek u dorosłych w połączeniu z terapią standardową ACEI/ARB, jeśli nie ma przeciwwskazań, z eGFR 25-75 ml/min/1,73 m ² i ACR 200-5000 mg/g, niewystarczająco kontrolowana pomimo dobrze prowadzonej terapii ACEI/ARB.	Negatywna rekomendacja Komisji Przejrzystości dotycząca wcześniejszego dostępu do dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu. ¹¹²
NHCI 2022	Przewlekła choroba nerek.	NHCI rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu przewlekłej choroby nerek. ¹¹³
G-BA 2022	Przewlekła choroba nerek.	G-BA rekomenduje dapagliflozynę w leczeniu przewlekłej choroby nerek zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym. ¹¹⁴
IQWiG 2022	Przewlekła choroba nerek.	IQWiG wykazał, że stosowanie dapagliflozyny wiąże się z dodatkową korzyścią kliniczną w porównaniu ze standardową terapią. ¹¹⁵
Australian Government Department of Health	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
PBAC 2022	Przewlekła choroba nerek.	PBAC rekomenduje umieszczenie na liście leków refundowanych dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek. ¹¹⁶
PHARMAC	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
CADTH	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
SBU	-	Nie odnaleziono rekomendacji.
FHI	-	Nie odnaleziono rekomendacji.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (m.in. cukrzycy i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek GFR (nadciśnienia, cukrzycy, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek. W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny.¹⁹

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ 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,
 - losartan,
 - losartan + amlodypina,
 - losartan + hydrochlorotiazyd,
 - telmisartan,
 - telmisartan + amlodypina,
 - telmisartan + hydrochlorotiazyd,
 - walsartan,
 - walsartan + hydrochlorotiazyd;
- 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny (poziom odpłatności - ryczałt):
 - benazepryl,
 - cilazapryl,
 - enalapryl,
 - 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 pozarejestacyjnego, refundowany jest także kolekalcyferol (grupa limitowa 18.2, Witamina D i jej metabolity - colekalciferol i kalcyfediol, poziom odpłatności - ryczałt).

Dapagliflozyna w leczeniu PChN finansowana jest od 1 lipca 2022 r. w ramach grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny.

Ze względu na znaczną liczbę refundowanych leków w wymienionych powyżej grupach limitowych (41.0, 42.0, 43.0, 44.0, 45.0, 46.0), w niniejszej analizie przedstawiono informacje dotyczące leków stanowiących podstawę limitu w powyższych grupach limitowych (patrz rozdz. 7). Dodatkowo przedstawiono warunki refundacji dla kolekalcyferolu i dapagliflozyny.

Wykaz pozostałych technologii medycznych stosowanych w przewlekłej chorobie nerek wraz z poziomem finansowania przedstawiono w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.¹

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnych - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.¹¹⁷

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.”¹¹⁸

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

W procesie postępowania terapeutycznego w przewlekłej chorobie nerek można wyróżnić cztery podstawowe obszary: leczenie przyczyn przewlekłej choroby nerek (m.in. cukrzyca i nadciśnienia), leczenie chorób przyspieszających spadek GFR (nadciśnienia, cukrzyca, niedokrwistości), zwalczanie czynników ryzyka (otyłości, palenia tytoniu) oraz spowalnianie progresji przewlekłej choroby nerek.

W spowalnianiu progresji przewlekłej choroby nerek obecnie stosuje się leki takie jak: sartany (blokery receptora angiotensynowego; ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny), antagoniści wapnia (blokery kanału wapniowego) i statyny.^{1,19} Zgodnie z najnowszymi wytycznymi rekomendowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT-2 i agonistów GLP-1 (patrz rozdz. 2.2), jednak inne flozyny i agoniści GLP-1 nie stanowią komparatora dla dapagliflozyny w niniejszej analizie ze względu na brak refundacji w Polsce w leczeniu PChN.¹

Zgodnie z badaniem klinicznym DAPA-CKD¹⁰ **dapagliflozyna dodawana była do terapii ACEI lub ARB**, jeśli nie istniały przeciwwskazania do takiego leczenia. Do badania włączono także chorych z przeciwwskazaniami do leczenia inhibitorami ACE lub ARB. Statyny w badaniu stosowało 65% chorych. **W związku z wnioskowanym wskazaniem, w praktyce klinicznej dapagliflozyna będzie stosowana jako terapia dodana i nie zastąpi ACEI, ARB ani statyn, dlatego też leki te nie mogą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji.**

Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne dapagliflozyny jako terapia dodana do dotychczas stosowanego leczenia uznano, że **odpowiednim komparatorem dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (placebo).**

Aktualnie, w tej populacji chorych nie jest dostępna żadna inna alternatywna technologia medyczna.

Ze względu na wybrany komparator, tj. placebo, nie przedstawiono charakterystyki produktu leczniczego dla komparatora.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi *European Medicines Agency* z 2016 roku dotyczącym oceny niewydolności nerek w przewlekłej chorobie nerek pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w ramach prewencji pierwotnej powinno być zapobieganie lub spowolnienie pogorszenia się poziomu czynności nerek, zdefiniowanego jako: klinicznie znacząca i stabilna redukcja GFR z jednym z równorzędnych pierwszorzędowych punktów końcowych lub bez (białkomocz/albuminuria, wystąpienie przewlekłej choroby nerek w stadium 3).¹¹⁹

Celem prewencji wtórnej w PChN jest spowolnienie spadku GFR i zmniejszenie białkomoczu/albuminurii. Zalecanym pierwszorzędowym punktem końcowym jest czas do uprzednio zdefiniowanej i uzasadnionej redukcji GFR, na przykład 50%. Można zastosować inne (mniejsze) wielkości procentowe, pod warunkiem że wielkość ta kwalifikuje się do określonej choroby pierwotnej lub określonych populacji pacjentów. W przypadku zaawansowanej lub szybko postępującej choroby śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny powinna zostać uwzględniona jako część pierwszorzędowego punktu końcowego. Zawsze należy podawać połączenie śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny i niewydolności nerek.¹¹⁹

$\geq 50\%$ spadek eGFR, określany również jako podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi, od dawna uważany był jako punkt zastępczy dla określenia niewydolności nerek, jednak występuje on w bardziej zaawansowanych stadiach PChN.^{120,121} W związku z tym, zaczęto poszukiwać zastępczych punktów końcowych obrazujących pogorszenie funkcji nerek już we wcześniejszych stadiach choroby: 30-40% redukcja eGFR, roczny spadek eGFR oszacowany w oparciu o nachylenie wykresu wszystkich pomiarów eGFR (ang. *total slope*) i z wykluczeniem pomiarów wykonanych w pierwszych 3 miesiącach terapii (ang. *chronic slope*) oraz zmiana UACR.

W wyniku warsztatów zorganizowanych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z *U.S. Food and Drug Administration* przeprowadzonych w 2012 roku uznano, że 40%, a nawet 30% spadek eGFR obserwowany w ciągu 2 lub 3 lat może być stosowany jako zastępczy punkt końcowy dla schyłkowej niewydolności nerek.¹²⁰ Udowodniono wysoki wpływ redukcji eGFR na ryzyko wystąpienia ESKD. W badaniach obserwacyjnych oszacowano, że 40% spadek eGFR w ciągu 2 lat powoduje 10-krotne zwiększenie ryzyka niewydolności nerek u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m² w porównaniu do chorych ze stabilnym poziomem eGFR. Z kolei 57% redukcja eGFR (podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi) w ciągu 2 lat jest związana z 32-krotnym wzrostem ryzyka wystąpienia niewydolności nerek u chorych z eGFR <60 ml/min/1,73 m².¹²¹

W wyniku warsztatów przeprowadzonych przez *National Kidney Foundation* we współpracy z *U.S. Food and Drug Administration* oraz *European Medicines Agency* w 2018 roku uznano, że roczna zmiana eGFR (ang. *total slope* i *chronic slope*) oraz 30% redukcja UACR mogą być stosowane jako surogaty (punkty zastępcze) dla progresji przewlekłej choroby nerek. Na podstawie badań obserwacyjnych oszacowano, że związek pomiędzy zmianą UACR lub eGFR (ang. *eGFR slope*) oraz progresją przewlekłej choroby nerek jest silny i zgodny. W badaniach klinicznych mediana współczynnika R² dla wpływu zmiany UACR w początkowym stadium na istotne klinicznie punkty końcowe wyniosła 0,47 [95% CI: 0,02; 0,96], natomiast u chorych z UACR >30 mg/g - 0,72 [95% CI: 0,05; 0,99]. Wspomniany wyżej współczynnik R² dla całkowitej zmiany eGFR (total slope) po 3 latach wynosił 0,97 [95% CI: 0,78; 1,00], natomiast dla zmiany eGFR z wykluczeniem pierwszych 3 miesięcy („chronic slope”) - 0,96 [0,63; 1,00]. 30% redukcja UACR lub redukcja eGFR o 0,5-1,0 ml/min/1,73 m² rocznie była związana z HR ~ 0,7 dla istotnego klinicznie punktu końcowego zarówno w badaniach obserwacyjnych, jak i badaniach klinicznych. Uznano, że zmiany albuminurii i eGFR spełniają kryteria surogatowego punktu końcowego dla progresji przewlekłej choroby nerek w pewnych warunkach, z mocniejszym wsparciem dla zmiany eGFR, niż zmiany albuminurii.¹²³ W badaniu Inker 2019 wykazano, że dla wystarczająco licznej próby zmiana na poziomie 0,5-1 ml/min/1,73 m² rocznie od wartości wyjściowych lub po 3 miesiącach obserwacji silnie koreluje z korzyściami klinicznymi dla punktów końcowych, takich jak podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy, eGFR <15 ml/min/1,73 m² lub ESKD. Różnica pomiędzy grupami na poziomie ≥0,75 ml/min/1,73 m² uzyskana w ciągu 3 lat od wartości wyjściowych („total slope”) lub po 3 mies. obserwacji („chronic slope”) wskazuje na korzyść kliniczną w odniesieniu do progresji PChN z 96% prawdopodobieństwem.¹²² U chorych z wyjściową albuminurią ≥30 mg/g, 30% redukcja wskaźnika ACR powoduje istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek.¹²³

Poniżej przedstawiono hierarchię punktów końcowych opartych na eGFR i UACR stosowanych w badaniach klinicznych.¹²³

Tab. 46. Hierarchia punktów końcowych opartych na eGFR i ACR stosowanych w badaniach klinicznych.¹²³

Punkt końcowy	Siła dowodów
Niewydolność nerek	Istotny klinicznie punkt końcowy.
Podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy (potwierdzone) (57% spadek eGFR)	Uzasadniony zastępczy punkt końcowy.
>40% spadek eGFR (potwierdzony)	
Średnia redukcja eGFR (slope) >0,5-1,0	

Punkt końcowy	Siła dowodów
ml/min/1,73 m ² /rok	
>30% redukcja eGFR (potwierdzona)	Prawdopodobnie uzasadniony zastępczy punkt końcowy w wielu badaniach i uzasadniony zastępczy punkt końcowy w wybranych badaniach.
>30% redukcja UACR (średnia)	

Spadek eGFR o 5 ml/min/1,73 m² w ciągu 12 miesięcy był związany z 20% wzrostem ryzyka niepowodzenia przeszczepu nerki.¹²⁴ Nie zidentyfikowano innych doniesień na temat istotności klinicznej różnicy w uzyskiwanych wynikach dla parametru eGFR i ACR.

W badaniach klinicznych dotyczących oceny skuteczności leków stosowanych w terapii przewlekłej choroby nerek stosuje się twarde punkty końcowe takie jak: zgon z przyczyn nerkowych, przewlekła dializoterapia, przeszczep nerki lub podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy.¹²⁵ Ustalonym istotnym klinicznie punktem końcowym w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek jest też wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek.¹²⁶

Ponieważ główne przyczyny zgonu w przewlekłej chorobie nerek to powikłania sercowo-naczyniowe,^{19,18} to znaczący klinicznie twardy punkt końcowy w ocenie skuteczności terapii w przewlekłej chorobie nerek może stanowić także zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Biorąc pod uwagę powyższe, a także po uwzględnieniu punktów końcowych ocenianych w badaniu DAPA-CKD¹⁰, w ramach analizy klinicznej wybrano następujące klinicznie istotne punkty końcowe:

- ocena skuteczności:
 - 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;
- ocena 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;
 - poszczególne poważne zdarzenia niepożądane.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej dapagliflozyny, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej).

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania dapagliflozyny (Forxiga®, AstraZeneca Pharma Poland sp. z o.o.) w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek, współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m², albuminurią lub białkomoczem, leczonych dotychczas inhibitorami konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistami receptora angiotensyny (ARB) lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.

W niniejszej analizie jako komparatory dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu wybrano kontynuację dotychczas stosowanej terapii standardowej (placebo) (patrz rozdz. 4.1).

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (PChN), współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) <60 ml/min/1,73 m ² *, albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistach receptora angiotensyny (ARB) nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii.
Interwencja (I)	Dapagliflozyna (Forxiga®) w dawce 10 mg**
Komparator (C)	Placebo**
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • 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;

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • 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; • zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania; • poważne zdarzenia niepożądane w podziale ze względu na kategorię 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”⁹, 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.

7 Aneks

7.1 Refundowane technologie medyczne

Tab. 48. Leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 41.0, 42.0, 43.0, 44.0, 45.0, 46.0, 18.2 i 251.0.¹

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Grupa limitowa: 41.0. Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny										
Amlodipinum	Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991098926	41.0	4,90	5,15	7,20	7,20	30%	2,16
Grupa limitowa: 42.0. Antagoniści wapnia - pochodne fenyloalkiloaminy - werapamil										
Verapamilum	Staveran 120, tabl. powł., 120 mg	20 tabl.	05909990045419	42.0	5,62	5,90	8,17	8,17	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 43.0. Antagoniści wapnia - pochodne benzotiazepiny - diltiazem										
Diltiazemi hydrochloridum	Oxycardil 60, tabl. powł., 60 mg	60 szt.	05909990121120	43.0	7,44	7,81	10,65	10,65	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 44.0. Inhibitory konwertazy angiotensyny										
Ramiprilum	Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990610532	44.0	15,55	16,33	21,10	21,10	ryczałt	12,80
Grupa limitowa: 45.0. Antagoniści angiotensyny II										
Amlodipinum + Valsartanum	Avasart Plus, tabl. powł., 5+160 mg	28 szt.	05909991342838	45.0	13,11	13,77	18,02	18,02	30%	5,41
Grupa limitowa: 46.0. Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA										
Rosuvastatinum	Zahron, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990802623	46.0	5,70	5,99	8,29	8,29	30%	2,49
Grupa limitowa: 18.2. Witamina D i jej metabolity - coalkalcyferol i kalcyfediol										
Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	10 ml	05909991047818	18.2	6,48	6,80	9,34	9,34	ryczałt	3,20
Grupa limitowa: 251.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny										
Dapagliflozinum	Forxiga, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990975884	251.0	153,90	161,60	178,14	178,14	30%	53,44

Spis rysunków

Rys. 1. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.	8
Rys. 2. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.	9
Rys. 3. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.	10
Rys. 4. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.	11
Rys. 5. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.	12
Rys. 6. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.	12
Rys. 7. Kryteria GFR i albuminurii łącznie.	21
Rys. 8. Typowe objawy PChN charakterystyczne dla danego stadium.	26
Rys. 9. Częstość występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat w zależności od kategorii eGFR i UACR w badaniu DISCOVER CKD, cz. 1.	29
Rys. 10. Częstość występowania niepożądanych zdarzeń klinicznych na 100 pacjento-lat w zależności od kategorii eGFR i UACR w badaniu DISCOVER CKD, cz. 2.	30
Rys. 11. Ryzyko zgonu niezależnie od przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od poziomu eGFR i ACR wg KDIGO 2012.	32
Rys. 12. Pacjenci z PChN, u których nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolności nerek w ciągu 5 lat, stratyfikacja według kategorii albuminurii.	33
Rys. 13. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja PChN, zdarzenie CV lub zgon w ciągu 5 lat obserwacji w zależności od wyjściowego poziomu UACR.	33
Rys. 14. Związek między albuminurią, zmniejszonym eGFR i względnym ryzykiem zgonu niezależnie od przyczyny i schyłkowej niewydolności nerek.	34
Rys. 15. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, zgonu z przyczyn CV, ESKD, AKI i progresji PChN w zależności od kategorii G i A.	35
Rys. 16. Ryzyko wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek powodu w zależności od kategorii KDIGO.	35
Rys. 17. Ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w zależności od kategorii KDIGO.	36
Rys. 18. Ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym niewydolności serca, zawału serca i udaru w zależności od kategorii KDIGO.	36
Rys. 19. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - mężczyźni.	37
Rys. 20. Oczekiwana długość życia w zależności od wieku i eGFR - kobiety.	37
Rys. 21. Tempo spadku eGFR przed i po diagnozie PChN w stadium 3 u chorych z USA - badanie REVEAL.	38
Rys. 22. Wpływ publikacji wytycznych KDIGO 2012 na częstość wykonywania badania UACR u uczestników badania DISCOVER CKD.	41

Rys. 23. Monitorowanie i leczenie PChN 3 w zależności od statusu rozpoznania choroby - badanie REVEAL-CKD.	42
.....	42
.....	43
Rys. 26. Liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek w 28 krajach Unii Europejskiej, poddanych dializoterapii (HD oraz DO) i przeszczepieniu nerki (KTx) w latach 2012-2017.	47
Rys. 27. Występowanie PChN i świadomość choroby w populacji NHANES (2015-2018).	50
.....	51
Rys. 29. Rozpowszechnienie poszczególnych kategorii eGFR i ACR w populacji USA, Włoch i Chin.	53
Rys. 30. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 w badaniu DISCOVER CKD.	54
Rys. 31. Rozkład pacjentów w poszczególnych zakresach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 oraz kryteriów włączenia do badania DAPA-CKD - badanie DISCOVER CKD.	54
Rys. 32. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR i UACR wg KDIGO 2012 - badanie DISCOVER CKD.	55
Rys. 33. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach eGFR u chorych z UACR 200-5000 mg/g (zgodnie z kryteriami włączenia do badania DAPA-CKD) - badanie DISCOVER CKD.	55
Rys. 34. Spadek wyniku SF-36 u pacjentów hemodializowanych w porównaniu do populacji ogólnej.	58
Rys. 35. Średnie roczne koszty PChN w przeliczeniu na 1 pacjenta w zależności od stadium choroby.	59
Rys. 36. Prognozowane koszty PChN w Wielkiej Brytanii w latach 2020-2025 - wyniki badania INSIDE-CKD.	60
Rys. 37. Struktura kosztów bezpośrednich przewlekłych chorób niezakaźnych w Polsce w 2014 r. (bez refundacji leków i POZ). ⁷³	60
Rys. 38. Częstość hospitalizacji stratyfikowana według eGFR, z kohort brytyjskiej CPRD i USA.	62
Rys. 39. Średnia długość pobytu w szpitalu w zależności od kategorii PChN.	63
Rys. 40. Zużycie zasobów medycznych i koszty leczenia chorych z PChN w zależności od wyjściowego poziomu UACR w okresie 5 lat obserwacji.	64
Rys. 41. Liczba hospitalizacji i pobytów jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ⁴³	65
Rys. 42. Koszty hospitalizacji i pobytów jednodniowych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ⁴³	65
Rys. 43. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ⁴³	67

Rys. 44. Liczba pacjentów dializowanych z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019 w podziale na poszczególne grupy wiekowe. ⁴³	67
Rys. 45. Liczba dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ⁴³	68
Rys. 46. Roczny koszt dializ z powodu PChN w Polsce w latach 2015-2019. ⁴³	68
Rys. 47. Obciążenie epidemiologiczne i ekonomiczne PChN (w tym terapią nerkozastępczą) w 2021 roku w 11 krajach świata - wyniki badania INSIDE-CKD.	69
Rys. 48. Prognozowany wzrost liczby pacjentów wymagających terapii nerkozastępczej w przeliczeniu na 100 tys. mieszkańców w 11 krajach świata w 2026 roku (vs 2021 r.) - wyniki badania INSIDE CKD.	70
Rys. 49. Prognozowany wzrost kosztów PChN i terapii nerkozastępczej (mld USD) w 11 krajach świata w 2026 roku (vs 2021 r.) - wyniki badania INSIDE CKD.	70
Rys. 50. Udziały poszczególnych kategorii kosztów w całkowitych kosztach pośrednich przewlekłej choroby nerek w Polsce w 2016 r. ⁸⁸	75
Rys. 51. Skumulowana liczba unikniętych przypadków progresji PChN do stadium 3b-5 w latach 2020-2025 w wyniku wprowadzenia rutynowego pomiaru UACR i wczesnego rozpoczęcia leczenia w ramach POZ.	76
Rys. 52. Prognozowany wzrost rozpoznań PChN w stadium 1-3a oraz spadek rozpoznań PChN w stadium 3b-5 w latach 2021-2026 - wyniki badania INSIDE-CKD.	77
Rys. 53. Bezpośrednie koszty leczenia PChN w Polsce.	78
Rys. 54. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana.	94

Spis tabel

Tab. 1. Aktualne wskazanie refundacyjne vs wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.	5
Tab. 2. Zależność między albuminurią i białkomoczem wg KDIGO 2012.	5
Tab. 3. Aktualne wskazanie refundacyjne (linia ciągła) i wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego (linia przerywana) dla dapagliflozyny względem ryzyka wystąpienia progresji i powikłań PChN wg kategorii GFR i ACR.	7
Tab. 4. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	14
Tab. 5. Aktualne wskazanie refundacyjne vs wnioskowane wskazanie dla dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek.	16
Tab. 6. Aktualne wskazanie refundacyjne (linia ciągła) i wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego (linia przerywana) dla dapagliflozyny względem ryzyka wystąpienia progresji i powikłań PChN wg kategorii GFR oraz albuminurii.	18
Tab. 7. Kategorie GFR zaawansowania przewlekłej choroby nerek. ¹³	20
Tab. 8. Kategorie albuminurii (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) zaawansowania przewlekłej choroby nerek. ¹³	21
Tab. 9. Objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów w miarę postępu PChN. ¹⁸	23
Tab. 10. Ryzyko progresji przewlekłej choroby nerek (PChN) i liczba wizyt monitorujących w zależności od GFR i albuminurii. ^{12,13}	31
Tab. 11. Zależność między albuminurią i białkomoczem wg KDIGO 2012.	39
Tab. 12. Odsetek chorych z PChN, którzy mieli ≥ 1 pomiar UACR w ciągu 6 lat obserwacji w badaniu DISCOVER CKD (bazy danych z UK i USA).	40
Tab. 13. Odsetek chorych z PChN, którzy mieli ≥ 1 pomiar UACR w badaniu DISCOVER CKD (baza danych US LCED + HealthVerity).	40
Tab. 14. Odsetek chorych z PChN, którzy mieli ≥ 1 pomiar UACR na podstawie danych pacjentów z bazy Henry Ford Health System (HFHS) w USA.	41
Tab. 15. Kryteria rozpoznania przewlekłej choroby nerek - którekolwiek z poniższych obecne przez >3 miesiące. ¹³	44
Tab. 16. Nieprawidłowości budowy i wskaźniki czynności nerek inne niż GFR wskazujące na przewlekłą chorobę nerek. ¹³	44
Tab. 17. Przewlekła choroba nerek na świecie wg <i>Global Burden of Disease 2017</i> . ⁴³	46
Tab. 18. 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>	47
Tab. 19. Szacunkowa liczba pacjentów z przewlekłą chorobą nerek we wszystkich stadiach łącznie. ¹⁷	48
Tab. 20. Chorobowość według stadium zaawansowania PChN w Polsce na podstawie globalnych wskaźników.	49

Tab. 21. Liczba pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19), którzy skorzystali przynajmniej jeden raz ze świadczeń zdrowotnych w danym roku. ⁵³	49
Tab. 22. Liczebność populacji z rozpoznaniem obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek). ⁵⁵	50
Tab. 23. Rozmieszczenie uczestników badania NATPOL 2011 wg poszczególnych kategorii eGFR i ACR.	52
Tab. 24. Odsetek pacjentów według kategorii eGFR i albuminurii oraz podgrup ryzyka zgodnie z wytycznymi KDIGO 2012 (badanie CKD-REIN; dorośli pacjenci z potwierdzoną diagnozą i eGFR <60 ml/min/1,73 m ²).	52
Tab. 25. Liczba i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach UACR i eGFR na podstawie rejestru <i>Henry Ford Health System</i> (HFHS, USA) - Olufade 2021.	55
Tab. 26. Liczba i odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach UACR i eGFR na podstawie rejestru <i>Henry Ford Health System</i> (HFHS) - Olufade 2019.	55
Tab. 27. PChN - obciążenie chorobą w Polsce w 2019 r. – DALY, YLL, YLD* (liczba/współczynnik na 100 000 osób).	58
Tab. 28. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w latach 2013-2015. ⁵³	61
Tab. 29. Wydatki NFZ na pacjentów z rozpoznaniem PChN (N18, N18.0, N18.8, N18.9, N19) w 2015 roku w podziale na rodzaje świadczeń. ⁵³	61
Tab. 30. Wskaźniki przeżycia chorych z przeszczepioną nerką.	71
Tab. 31. Najnowsze wskaźniki przeżycia chorych z przeszczepioną nerką od dawców zmarłych. ⁸⁶	71
Tab. 32. Wydatki NFZ na przeszczepienie nerki i kwalifikację do przeszczepienia w 2017 roku.	71
Tab. 33. Łączne koszty pośrednie przewlekłej choroby nerek (N18) w Polsce w 2016 roku. ⁸⁸	75
Tab. 34. Przegląd wytycznych klinicznych dotyczących stosowania inhibitorów SGLT-2 w leczeniu przewlekłej choroby nerek bez cukrzycy lub z cukrzycą.	82
Tab. 35. Przegląd interwencji w leczeniu przewlekłej choroby nerek ogółem wg wytycznych praktyki klinicznej.	87
Tab. 36. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, u których analizowana technologia może być zastosowana (2015-2019 dane NFZ, od 2020 dane ekstrapolowane).	93
Tab. 37. Liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku.	94
Tab. 38. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	95
Tab. 39. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	96
Tab. 40. Działania niepożądane dapagliflozyny w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo ^a i z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu.	99
Tab. 41. Wnioskowany sposób finansowania.	106
Tab. 42. Wnioskowane wskazanie.	107
Tab. 43. Cena dapagliflozyny (Forxiga®, 10 mg, 30 szt.) uwzględniona w analizie.	109
Tab. 44. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek.	110

Tab. 45. Rekomendacje refundacyjne dla dapagliflozyny w analizowanym wskazaniu.....	118
Tab. 46. Hierarchia punktów końcowych opartych na eGFR i ACR stosowanych w badaniach klinicznych.....	124
Tab. 47. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	127
Tab. 48. Leki stanowiące podstawę limitu w grupach limitowych 41.0, 42.0, 43.0, 44.0, 45.0, 46.0, 18.2 i 251.0.....	129

Bibliografia

- ¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r.
- ² Garcia-Sanchez JJ, Carrero JJ, Kumar S, Pecoits-Filho R, James G, Heerspink H, Nolan S, Lam C, Chen T, Kanda E, Kashihara N, Kosiborod M, Lainscak M, Pollock C, Wheeler D. Clinical Characteristics and UACR Distribution According to the 2012 KDIGO CKD Classification: A Report from the US DISCOVER CKD Cohort. Presented at the 57th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress, June 6-9, 2020.
- ³ Olufade T, Lamerato L, Sánchez JJG, Jiang L, Huang J, Nolan S, Rangaswami J. Clinical Outcomes and Healthcare Resource Utilization in a Real-World Population Reflecting the DAPA-CKD Trial Participants. *Adv Ther.* 2021 Feb;38(2):1352-1363.
- ⁴ Olufade T, Lamerato L, Sánchez JJG, Jiang L, Huang J, Nolan S. Healthcare Resource Utilization and Costs in a DAPA-CKD-like Population Using a Contemporary US Healthcare Cohort. Presented at the 57th European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Congress, June 6-9, 2020.
- ⁵ Olufade T, Lamerato L, Jiang L, Nolan S, Israni R. Predictors of Chronic Kidney Disease Progression, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients With and Without Type 2 Diabetes. Presented at the American Society of Nephrology 11th Annual Meeting 2019, November 5-10, 2019, Washington, DC, USA.
- ⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia. <https://pacjent.gov.pl/artukul/jakie-badania-moze-zlecic-lekarz-poz> [dostęp 14.12.2022 r.].
- ⁷ Narodowy Fundusz Zdrowia. Zarządzenie Nr 124/2022/DSOZ z dnia 29 września 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-1242022dsoz,7571.html> [dostęp 07.12.2022 r.].
- ⁸ <https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Minister-Niedzielski-komentuje-zmiany-w-POZ-celem-skracanie-kolejek-do-specjalistow,237084,14.html> [dostęp 15.12.2022 r.].
- ⁹ Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Forxiga. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pl.pdf [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ 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 18.11.2021 r.].
- ¹² Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO). CKD Evaluation and Management. 2012. <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹³ Drabczyk R. Postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. Wytyczne KDIGO 2012 (cz. I). <https://www.mp.pl/geriatria/wytyczne/89603,postepowanie-w-przewleklej-chorobie-nerek-wytyczne-kdigo-2012-cz-i> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹⁴ ICD-10. Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych. <http://lista.icd10.pl/> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ¹⁵ MAHTA Sp. z o.o. Kalinowska A, Kowalczyk M, Proszko C, Prystacki T. Komentarz i opieka merytoryczna: Prof. dr hab. n. med. R. Gellert. Dostęp do świadczeń nefrologicznych w Polsce,

- Raport 2019. http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/raport_dostep_do_swadczen_nefrologicznych.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].
- ¹⁶ Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- ¹⁷ Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. Forum Nefrologiczne. 2008, tom 1, nr 1, 1-6.
- ¹⁸ Myśliwiec M, Drabczyk R. Przewlekła choroba nerek. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹⁹ 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 18.11.2021 r.].
- ²⁰ National Health Service (NHS). Chronic kidney disease. Symptoms. <https://www.nhs.uk/conditions/kidney-disease/symptoms/> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ²¹ National Kidney Foundation. Chronic Kidney Disease (CKD). Symptoms and causes. <https://www.kidney.org/atoz/content/about-chronic-kidney-disease> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ²² National Kidney Foundation. Informacje na temat przewlekłej choroby nerek. Poradnik dla pacjentów i ich rodzin. https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/11-50-1601_fai_patbro_aboutckd_pharmanet_polish_june08.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].
- ²³ Mayo Clinic. Chronic kidney disease. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/chronic-kidney-disease/symptoms-causes/syc-20354521> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ²⁴ Tomlinson LA, Wheeler DC. Ocena kliniczna i postępowanie w przewlekłej chorobie nerek. In: Johnson RJ, Feehally J, Floege J, eds. Comprehensive Clinical Nephrology. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:942-948.
- ²⁵ Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(2):122-129.
- ²⁶ Hoppe LK, Muhlack DC, Koenig W, Carr PR, Brenner H, Schöttker B. Association of Abnormal Serum Potassium Levels with Arrhythmias and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2018;32(2):197-212.
- ²⁷ Reichel H, Zee J, Tu C, et al. Chronic kidney disease progression and mortality risk profiles in Germany: results from the Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2020;35(5):803-810.
- ²⁸ Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):146-146.
- ²⁹ Olufade T, Lamerato L, Garcia-Sánchez JJ, Jiang L, Huang J, Nolan S. ABSTRACT: PO0422. The DAPA-CKD-Like Population in a Contemporary US Healthcare System: Cohort Characteristics and Clinical Outcomes. ASN 2020. <https://www.asn-online.org/education/kidneyweek/2020/program-abstract.aspx?controlId=3442325> [dostęp 30.12.2022 r.].
- ³⁰ Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80(1):17-28.
- ³¹ Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE. The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. *Clin Chem*. 2013 Mar;59(3):462-5.

- ³² Darlington O, Dickerson C, Evans M, McEwan P, Sörstadius E, Sugrue D, van Haalen H, Garcia Sanchez JJ. Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2021 Feb;38(2):994-1010.
- ³³ Turin TC, Tonelli M, Manns BJ, Ravani P, Ahmed SB, Hemmelgarn BR. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3182-6
- ³⁴ Stevens PE, Farmer CK. Chronic kidney disease and life expectancy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3014-5.
- ³⁵ Tangri N, Franzen S, Peach EJ, Barone S, Kushner PR. REVEAL CKD: Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Decline Before and After a CKD Diagnosis Among Patients with CKD Stage 3. Presented at: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2022, 3-6 November 2022, Orlando, Florida, USA.
- ³⁶ Narodowy Fundusz Zdrowia. <https://www.nfz.gov.pl/> [dostęp 30.11.2022 r.].
- ³⁷ Jazienicka-Kietb A, Babicki M, Krajewska M, Oko A, Mastalerz-Migas A. Przewlekła choroba nerek w praktyce lekarza POZ - diagnostyka, obraz kliniczny, postępowanie. *Lekarz POZ* 2/2022. <https://www.termedia.pl/Przewlekla-choroba-nerek-w-praktyce-lekarza-POZ-diagnostyka-obraz-kliniczny-postepowanie,98,47177,1,1.html> [dostęp 24.11.2022 r.].
- ³⁸ James G, Garcia Sanchez JJ, Carrero JJ, Kumar S, Pecoits-Filho R, Heerspink HJL, Nolan S, Lam CSP, Chen H, Kanda E, Kashihara N, Arnold M, Kosiborod MN, Lainscak M, Pollock C, Wheeler DC. Low Adherence to Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 CKD Clinical Practice Guidelines Despite Clear Evidence of Utility. *Kidney Int Rep.* 2022 Jun 8;7(9):2059-2070.
- ³⁹ Tangri N, Moriyama T, Schneider MP, Virgitti JB, De Nicola L, Peach E, Barone S, Arnold M, Chen H, Jarbrink K, Kushner PR. REVEAL-CKD: Management and Monitoring of Patients With CKD Stage 3 in France, Germany, Italy, Japan, and the United States Presented at: American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2022, 3-6 November 2022, Orlando, Florida, USA.
- ⁴⁰ Rutkowski B., Król E. Epidemiology of chronic kidney disease in Central and Eastern Europe. *Blood Purif.* 2008;26:381-385.
- ⁴¹ Rutkowski B. 2013. Przewlekła choroba nerek – dziesięć lat w teorii i praktyce, w: *Forum Nefrologiczne*, s. 63-70.
- ⁴² Fraser, S., Roderick, P., 2019. Kidney disease in the Global Burden of Disease study 2017. *Nature Reviews Nephrology* 15.
- ⁴³ 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 18.11.2022 r.].
- ⁴⁴ 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.
- ⁴⁵ Bikbov, B et al. “Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.” *The Lancet*, vol. 395, no. 10225, 13 Feb. 2020, pp. 709-733., doi:10.1016/s0140-6736(20)30045-3.
- ⁴⁶ Gellert R, Kalinowska A, Prystacki T, Daniewska D, Polak W. Leczenie niedokrwistości u pacjentów z zaawansowaną niewydolnością nerek w Polsce. *Nephrol Dial Pol.* 2021;25:33-40.
- ⁴⁷ Zdrojewski Ł, Zdrojewski T, Rutkowski M, Bandosz P, Król E, Wyrzykowski B, Rutkowski B. Prevalence of chronic kidney disease in a representative sample of the Polish population: results of the NATPOL 2011 survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Mar;31(3):433-9.
- ⁴⁸ Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, Broczek K, Skalska A, Zdrojewski T, Wiecek A. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly

Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 May;29(5):1073-82.

⁴⁹ Zdrojewski Ł, Król E, Rutkowski B, et al. Chronic kidney disease in Polish elderly population aged 75+: results of the WOBASZ Senior Survey. *Int Urol Nephrol*. 2017;49(4):669-676.

⁵⁰ Król E, Rutkowski B, Czarniak P, Kraszewska E, Lizakowski S, Szubert R, Czekalski S, Sułowicz W, Wiecek A. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study. *Am J Nephrol*. 2009;29(3):264-73.

⁵¹ Król E., Czarniak P., Rutkowski B.: Nadciśnienie tętnicze a przewlekła choroba nerek: wyniki Programu Wczesnego Wykrywania Chorób Nerek w Polsce (PolNef). *Nadciśn. Tętn*. 2007;11:114-122.

⁵² Renke M, Parszuto J, Rybacki M, Wołyniec W, Rutkowski P, Rutkowski B, Walusiak-Skorupa J, Dębska-Ślizień A. Przewlekła choroba nerek - istotne informacje dla lekarza medycyny pracy. *Medycyna Pracy* 2018;69(1):67-75.

⁵³ Gellert R. Opieka koordynowana nad pacjentem z przewlekłą chorobą nerek. *Nefron*. Warszawa, grudzień 2018.

⁵⁴ Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.

⁵⁵ Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60 ml/min/1,73 m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza Weryfikacyjna, 2022. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/181/AWA/181_AWA_4230_22_2021_%20Forxiga_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 17.11.2022 r.]

⁵⁶ Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav C, Fouque D, Laville M, Frimat L, Pascal C, Herpe YE, Morel P, Deleuze JF, Schanstra JP, Lange C, Legrand K, Speyer E, Liabeuf S, Robinson BM, Massy ZA. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):277-286.

⁵⁷ Murton M, Goff-Leggett D, Bobrowska A, Garcia Sanchez JJ, James G, Wittbrodt E, Nolan S, Sörstadius E, Pecoits-Filho R, Tuttle K. Burden of Chronic Kidney Disease by KDIGO Categories of Glomerular Filtration Rate and Albuminuria: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2021 Jan;38(1):180-200.

⁵⁸ Garcia-Sanchez JJ, Carrero J, Kumar S, Pecoits-Filho R, James G, Heerspink H, Nolan S, Lam C, Chen T, Kanda E, Kashihara N, Kosiborod M, Lainscak M, Pollock C, Wheeler D. P0816 CLINICAL CHARACTERISTICS AND EGFR AND UACR DISTRIBUTION ACCORDING TO THE 2012 KDIGO CKD CLASSIFICATION: A REPORT FROM THE US DISCOVER CKD COHORT. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2020, 35.

⁵⁹ Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.

⁶⁰ USRDS. 2022 Annual Report. Chronic Kidney Disease. Chapter 2. Identification and Care of Patients with CKD. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/chronic-kidney-disease/2-identification-and-care-of-patients-with-ckd> [dostęp 18.11.2022 r.].

⁶¹ Ayav C, Beuscart JB, Briançon S, Duhamel A, Frimat L, Kessler M. Competing risk of death and end-stage renal disease in incident chronic kidney disease (stages 3 to 5): the EPIRAN community-based study. *BMC Nephrol*. 2016;17(1):174.

- ⁶² Freeman C, Giles L, Field P et al. Humanistic burden and economic impact of chronic kidney disease: a systematic literature review [version 1; peer review: 1 approved, 2 not approved]. *F1000Research* 2019, 8:2142.
- ⁶³ Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PLoS One*. 2020 Mar 24;15(3):e0230512.
- ⁶⁴ Cooper JT, Lloyd A, Garcia-Sanchez JJ, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020;18(1):310.
- ⁶⁵ Cooper JT, García Sánchez JJ, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane PA, Lloyd A. Health Related Quality of Life Weights for Economic Evaluation through Stages of CKD: A Systematic Review. Poster presented at: ISN World Congress of Nephrology, Abu Dhabi, United Arab Emirates; 26-29 March 2020.
- ⁶⁶ Mittal SK, Ahern L, Flaster E, Maesaka JK, Fishbane S. Self-assessed physical and mental function of haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16(7):1387-1394.
- ⁶⁷ World Health Organization. Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158> [dostęp: 21.11.2022 r.]
- ⁶⁸ Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease (GBD). <http://www.healthdata.org/gbd> [dostęp: 21.11.2022 r.]
- ⁶⁹ Bello AK et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across the globe. Brussels, Belgium: International Society of Nephrology; 2017. www.theisn.org/global-atlas [dostęp 18.11.2021 r.]
- ⁷⁰ United States Renal Data System (USRDS). 2022 Annual Data Report: Volume 2: End Stage Renal Disease [Chapter 9: Healthcare Expenditures For Persons with ESRD]; 2022. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/end-stage-renal-disease/9-healthcare-expenditures-for-persons-with-esrd> [17.11.2022 r.]
- ⁷¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Chronic Kidney Disease: Common -Serious - Costly; <https://www.cdc.gov/kidneydisease/prevention-risk/CKD-common-serious-costly.html> [dostęp 17.11.2022 r.]
- ⁷² Abdul Sultan A, Ärnlov J, Cabrera C, Card-Gowers J, De Nicola L, Garcia Sanchez JJ, Halimi JM, Mennini FS, Navarro-González JF, Nolan S, Power A, Retat L, Webber L, Xu M. Inside CKD: modelling the economic burden of chronic kidney disease in Europe using patient-level microsimulation. *ERA-EDTA* 2021.
- ⁷³ Leśniowska, J. Obciążenie Systemu Ochrony Zdrowia I Gospodarki Kosztami Generowanymi Przez przewlekłe Choroby Niezakaźne. *Studia I Prace Kolegium Zarządzania I Finansów* 2019, 79-93.
- ⁷⁴ Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Manns BJ, Wick J, James MT, Ravani P, Quinn RR, Scott-Douglas N, Lewanczuk R, Tonelli M. Potentially Preventable Hospitalization among Patients with CKD and High Inpatient Use. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Nov 7;11(11):2022-2031.
- ⁷⁵ United States Renal Data System (USRDS). 2022 Annual Data Report. Chronic Kidney Disease. Morbidity and Mortality in Patients with CKD. <https://usrds-adr.niddk.nih.gov/2022/chronic-kidney-disease/3-morbidity-and-mortality-in-patients-with-ckd> [dostęp 18.11.2022 r.]
- ⁷⁶ Wong E, Ballew SH, Daya N, et al. Hospitalization Risk among Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2019;50(3):212-220.
- ⁷⁷ Garcia-Sanchez JJ, Carrero J-J, Kumar S, et al. Healthcare Resource Utilization and Costs of Chronic Kidney Disease According to the 2012 KDIGO CKD Classification: A Report from the DISCOVER

CKD Retrospective Cohort. Poster Number: PO0498. Presented at the American Society of Nephrology Kidney Week, 22-25 October, 2020. 2020e.

⁷⁸ Golestaneh L, Alvarez PJ, Reaven NL, et al. All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *The American journal of managed care*. 2017;23(10 Suppl):S163-s172.

⁷⁹ Dębska-Ślizień i wsp. Aktualny stan leczenia nerkozastępczego w Polsce - 2021. *NEFROL DIAL POL*. 2021; 25: 85-103.

⁸⁰ Dębska-Ślizień i wsp. Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2020. *NEFROL DIAL POL*. 2021; 25: 7-20.

⁸¹ Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, So H, Weaver R, Quinn AE, Klarenbach S; for Canadians Seeking Solutions and Innovations to Overcome Chronic Kidney Disease. The Cost of Care for People With Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 2019 Apr 4;6:2054358119835521.

⁸² Dębska-Ślizień A, Bello AK, Johnson DW, Jha V, Harris DCH, Levin A, Tonelli M, Saad S, Zaidi D, Osman MA, Ye F, Khan M, Lunney M, Okpechi IG, Turan Kazancioglu R; ISN Eastern and Central Europe Regional Board. International Society of Nephrology Global Kidney Health Atlas: structures, organization, and services for the management of kidney failure in Eastern and Central Europe. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021 May;11(2):e24-e34.

⁸³ Mennini FS, Cabrera C, Card-Gowers J, Chertow GM, De Nicola L, Halimi JM, Nolan S, Power A, Retat L, Webber L, Wish JB, Xu M, Garcia Sanchez JJ. POSB68. Inside CKD: projecting the economic burden of chronic kidney disease using patient-level microsimulation modeling. Presented at virtual ISPOR Europe 2021, 30 November-3 December 2021.

⁸⁴ Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn informacyjny. Nr 1 (29) 2020. <http://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn2020.pdf> [dostęp 18.11.2021 r.].

⁸⁵ Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn informacyjny. Nr 1 (30) 2021. https://www.poltransplant.pl/Download/Biuletyn_2021_www.pdf [dostęp 18.11.2021 r.].

⁸⁶ Centrum Organizacyjno-Koordynacyjne ds. Transplantacji "Poltransplant". Biuletyn informacyjny. Nr 1 (31) 2022. https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2022_www.pdf [dostęp: 17.11.2022 r.]

⁸⁷ Raport 2019. Ogólnopolskie Badanie Pacjentów Nefrologicznych. Fundacja „Nadzieja dla Zdrowia” Forum Nefrologiczne 2020;13(3):149-163.

⁸⁸ Koc M, Szumił S, Czerw A. Indirect costs of chronic N18 kidney disease in Poland. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019;9(5):232-240.

⁸⁹ Garcia Sanchez JJ, Sultan AA, Ärnlov J, Cabrera C, Card-Gowers J, De Nicola L, Halimi JM, Mennini FS, Navarro-González JF, Nolan S, Power A, Retat L, Webber L, Xu M. Inside CKD: modelling the clinical and economic impacts of targeted urinary albumin-to-creatinine ratio screening in European countries. ERA-EDTA 2021.

⁹⁰ Navarro-González JF, et al. MO498: Inside CKD - modelling the clinical impact of targeted urinary albumin-to-creatinine ratio screening in European countries: results from the UK. ERA-EDTA Virtual Congress, 5-8 June 2021.

⁹¹ Stompór T. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 jako leki nefroprotektoryjne w cukrzycowej chorobie nerek. Data publikacji: 09.09.2021. https://diabetologia.mp.pl/leki/leki_w_diabetologii/279162,sglt2-jako-leki-nefroprotektoryjne-w-cukrzycowej-chorobie-nerek [dostęp 19.10.2021 r.].

⁹² Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022. Diabetes in CKD. <https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/> [dostęp 17.11.2022 r.]

- ⁹³ Sarafidis P, Ferro CJ, Morales E, Ortiz A, Malyszko J, Hojs R, Khazim K, Ekart R, Valdivielso J, Fouque D, London GM, Massy Z, Ruggenenti P, Porrini E, Wiecek A, Zoccali C, Mallamaci F, Hornum M. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant*. 2019 Feb 1;34(2):208-230.
- ⁹⁴ Li J, Albajrami O, Zhuo M, Hawley CE, Paik JM. Decision Algorithm for Prescribing SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists for Diabetic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Nov 6;15(11):1678-1688.
- ⁹⁵ Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, Lo KB, Tuttle K, Vaduganathan M, Ventura H, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):e265-e286.
- ⁹⁶ UK Kidney Association (UKKA). <https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries> [dostęp 22.11.2022 r.].
- ⁹⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dapagliflozin for treating chronic kidney disease [ID3866]. Published: 09 March 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10808> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ⁹⁸ 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.
- ⁹⁹ Zalecenia Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. <https://nefroedu.pl/> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹⁰⁰ Nefrologia i dializoterapia polska. <https://nefrodialpol.pl/> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹⁰¹ Stanowisko zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, 2021. Leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek. *NEFROL DIAL POL*. 2021; 25: 33-55.
- ¹⁰² Małgorzewicz S, Naumnik B, Oko A, Rutkowski P, Gellert R. Diety niskobiałkowe i ketoanalogi aminokwasów w leczeniu przewlekłej choroby nerek - stanowisko Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego. *NEFROL DIAL POL*. 2021; 25: 3-6.
- ¹⁰³ European Renal Best Practice. Chronic Kidney Disease Guidelines. <https://www.era-edta.org/en/erbp/guidance/chronic-kidney-disease/> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ¹⁰⁴ National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Guidelines. <https://www.kidney.org/professionals/guidelines> [dostęp 18.11.2021 r.].
- ¹⁰⁵ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Last updated: 24 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease> [dostęp 24.11.2022 r.].
- ¹⁰⁶ Qaseem A, Hopkins RH Jr, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 17;159(12):835-47.
- ¹⁰⁷ Rivera JA, O'Hare AM, Harper GM. Update on the management of chronic kidney disease. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 15;86(8):749-54.
- ¹⁰⁸ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/forxiga-4> [dostęp 09.01.2023 r.]

- ¹⁰⁹ Rozporządzenie Rady Ministrów z dnia 13 września 2022 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę oraz wysokości minimalnej stawki godzinowej w 2023 r. <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20220001952/O/D20221952.pdf> [dostęp: 18.11.2022 r.]
- ¹¹⁰ Scottish Medicines Consortium (SMC). Dapagliflozin (Forxiga) for the treatment in adults of chronic kidney disease. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dapagliflozin-forxiga-full-smc2428/> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹¹¹ National Centre for Pharmacoeconomics. Dapagliflozin (Forxiga®) for chronic kidney disease. HTA ID: 22040. <https://www.ncpe.ie/drugs/dapagliflozin-forxiga-for-chronic-kidney-disease-hta-id-22040/> [dostęp: 18.11.2022 r.]
- ¹¹² HAS. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/forxiga_avis_ap_aut_post_amm_ctap11.pdf [dostęp 19.11.2021 r.].
- ¹¹³ National Health Care Institute (NHCI). <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/03/28/gvs-advies-dapagliflozine-forxiga-bij-chronische-nierschade> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹¹⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Dapagliflozin (Neues Anwendungsgebiet: Chronische Niereninsuffizienz). <https://www.g-ba.de/beschluesse/5282/> [dostęp: 18.11.2022 r.]
- ¹¹⁵ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). <https://www.iqwig.de/projekte/a21-109.html> [dostęp 18.11.2022 r.].
- ¹¹⁶ Australian Government. The Pharmaceutical Benefits Scheme. <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/dapagliflozin-psd-march-2022.pdf> [dostęp: 18.11.2022 r.]
- ¹¹⁷ 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.
- ¹¹⁸ Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- ¹¹⁹ European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of medicinal products to prevent development/slow progression of chronic renal insufficiency. 15 September 2016. EMA/CHMP/500825/2016 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-prevent-development/slow-progression-chronic-renal-insufficiency_en.pdf [dostęp 18.11.2021 r.]
- ¹²⁰ Levey AS, Inker LA, Matsushita K, Greene T, Willis K, Lewis E, de Zeeuw D, Cheung AK, Coresh J. GFR decline as an end point for clinical trials in CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation and the US Food and Drug Administration. *Am J Kidney Dis.* 2014 Dec;64(6):821-35.
- ¹²¹ Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JFE, Shahinfar S, Tuttle KR, Donner JA, Jha V, Nangaku M, de Zeeuw D, Jardine MJ, Mahaffey KW, Thompson AM, Beaucage M, Chong K, Roberts GV, Sunwold D, Vorster H, Warren M, Damster S, Malik C, Perkovic V; participant authors of the International Society of Nephrology's 1st International Consensus Meeting on Defining Kidney

Failure in Clinical Trials. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int.* 2020 Oct;98(4):849-859.

¹²² Inker LA, Heerspink HJL, Tighiouart H, Levey AS, Coresh J, Gansevoort RT, Simon AL, Ying J, Beck GJ, Wanner C, Floege J, Li PK, Perkovic V, Vonesh EF, Greene T. GFR Slope as a Surrogate End Point for Kidney Disease Progression in Clinical Trials: A Meta-Analysis of Treatment Effects of Randomized Controlled Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Sep;30(9):1735-1745.

¹²³ Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, Greene T, Tighiouart H, Matsushita K, Ballew SH, Sang Y, Vonesh E, Ying J, Manley T, de Zeeuw D, Eckardt KU, Levin A, Perkovic V, Zhang L, Willis K. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jan;75(1):84-104.

¹²⁴ Mayne TJ, Nordyke RJ, Schold JD, Weir MR, Mohan S. Defining a minimal clinically meaningful difference in 12-month estimated glomerular filtration rate for clinical trials in deceased donor kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2021 Jul;35(7):e14326.

¹²⁵ 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.

¹²⁶ 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.