



**Wniosek o objęcie refundacją leku
Jardiance (empagliflozyna)
we wskazaniu:**

Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z:
eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m²
do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte
na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie
lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii
lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m²
do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią
lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte
na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie
lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.20.2023

Data ukończenia: 9 listopada 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (nie dotyczy).

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

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

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

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

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACE	enzym konwertaza angiotensyny (ang. Angiotensyn-Converting Enzyme)
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor)
ACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
ADA	American Diabetes Association
ADRs	działania niepożądane leku (ang. adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. Adverse Events)
AESI	zdarzenia niepożądanego szczególnego zainteresowania (ang. Adverse Events of Special Interest)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHA	American Heart Association
AKL	analiza kliniczna
ALT	aminotransferaza alaninowa, AIAT, ALAT, AIAT (ang. Alanine Transaminase)
ARB	antagoniści receptora angiotensyny
ARNI	antagoniści receptora typu I dla angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ang. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitors)
ASN	American Society of Nephrology
AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. Aspartate Transaminase, Aspartate Aminotransferase)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CKD	przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (ang. cost-minimisation analysis)
CUA	analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DALY	wskaźnik DALY, lata życia skorygowane niesprawnością (ang. Disability-Adjusted Life Years)
DAPA	dapagliflozyna
DGL	Departament Gospodarki Lekami
eGFR	przesączanie kłębuszkowe (ang. Estimated Glomerular Filtration Rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EMPA	empagliflozyna
EQ-5D	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. EuroQol – 5 Dimensions)
ERA/EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESC	European Society of Cardiology
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. Glomerular Filtration Rate)

GIS	Główny Inspektor Sanitarny
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HbA1c	hemoglobina glikowana
HR	hazard względny (ang. Hazard Ratio)
HRQoL	jakość życia zależną od zdrowia
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
JGP	jednorodne grupy pacjentów
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)
LY	przeżycie całkowite
LYG	zyskane lata życia (ang. Life Years Gained)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. Major Cardiovascular Event)
MD	różnica średnich (ang. mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT/NNH	liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec niekorzystnemu zdarzeniu/liczba chorych, których należałoby leczyć, aby zaobserwować dane działanie niepożądane u jednego z nich (ang. number needed to treat/number needed to harm)
NYHA	New York Heart Association
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PChN	przewlekła choroba nerek
PKB	produkt krajowy brutto
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)
RAA	układ renina–angiotensyna–aldosteron
RAS	układ renina-angiotensyna
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (ang. risk difference)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z 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 (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
RR	ryzyko względne (ang. relative risk)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
SGLT-2	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2

SoC	leczenie standardowe (ang. Standard of Care)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
uACR	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. Albumin/Creatinine Ratio)
UE	Unia Europejska
UKKA	UK Kidney Association
uPCR	stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. Protein/Creatinine Ratio)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2022 poz. 2561, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	30
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	30
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	30
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	33
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	35
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badanie EMPA-KIDNEY	39
4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie EMPA vs DAPA	50
4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie EMPA-KIDNEY	56
4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie pośrednie EMPA vs DAPA	62
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	65
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	65

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	65
4.3.	Komentarz Agencji	70
5.	Ocena analizy ekonomicznej	74
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	74
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	74
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	79
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	79
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	80
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	80
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	83
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	84
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	84
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	84
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	85
5.4.	Komentarz Agencji	85
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	87
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	87
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy	87
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	88
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	91
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	92
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	93
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	94
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	95
6.4.	Komentarz Agencji	96
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę	98
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	99
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	100
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	101
11.	Kluczowe informacje i wnioski	102
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	108
13.	Źródła	109
14.	Załączniki	112

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.09.2023
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1587.2023.2.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku.
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509
 - Wnioskowane wskazanie:
 - przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.
-

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

- w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wnioskodawca:

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
ul. Dziekońskiego 3
00-728 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 12.09.2023 r., znak PLR.4500.1587.2023.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 12.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;

w kategorii dostępności - w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.10.2023 r., znak OT.423.0.20.2023.2.MR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 23.10.2023 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Analiza wpływu na budżet płatnika. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Analiza racjonalizacyjna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Jardiance.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509.
Kod ATC	A10BK03, Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
Substancja czynna	empagliflozyna
Droga podania	Podanie doustne. Tabletki mogą być przyjmowane jednocześnie z posiłkiem lub niezależnie od niego. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Empagliflozyna jest odwracalnym, silnym (IC50 wynosi 1,3 nmol) i selektywnym konkurencyjnym inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2). Empagliflozyna nie hamuje innych transporterów glukozy ważnych dla transportu glukozy do tkanek obwodowych i jest 5 000 razy bardziej selektywna wobec SGLT2 niż wobec SGLT1, głównego transportera odpowiedzialnego za wchłanianie glukozy z jelita. SGLT2 ulega dużej ekspresji w nerkach, natomiast jego ekspresja w innych tkankach jest mała lub zerowa. Odpowiedzialny jest, jako najważniejszy transporter, za resorpcję glukozy z przesączu kłębuszkowego z powrotem do krwiobiegu. U pacjentów z cukrzycą typu 2 i hiperglikemią większa ilość glukozy ulega filtracji i resorpcji. Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczanie sodu do kanału ka dalszego. Może to wpływać na kilka czynności fizjologicznych, w tym między innymi na: zwiększenie sprzężenia zwrotnego kanalikowo-kłębuszkowego i zmniejszenie ciśnienia wewnątrz-kłębuszkowego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, hamowanie aktywności układu współczulnego oraz zmniejszenie napięcia ściany lewej komory serca, o czym świadczą niższe wartości NT-proBNP, co może mieć korzystny wpływ na przebudowę serca, ciśnienie napełniania i funkcję rozkurczową, jak również zachowanie struktury i czynności nerek. Inne działania, takie jak zwiększenie hematokrytu, zmniejszenie masy ciała i obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, mogą dodatkowo przyczynić się do korzystnego wpływu na serce i nerki.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Przewlekła choroba nerek (PChN) u dorosłych pacjentów z: <ul style="list-style-type: none"> eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii; lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy.
Dawkowanie	<u>Przewlekła choroba nerek</u> Zalecana dawka to 10 mg empagliflozyny raz na dobę. W razie pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym, nie należy jednak przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia. <u>Szczególne grupy pacjentów</u> <u>Upośledzenie czynności nerek</u> Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m ² . U pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.

Źródło: ChPL Jardiance

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.05.2014 r. (EMA). Data zatwierdzenia stosowania leku w PChN: 24.07.2023 r. (Decyzja Komisji).
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<u>Cukrzyca typu 2</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną: - w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji, - w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy. Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń terapii, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe oraz badane populacje (patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1 ChPL Jardiance). <u>Niewydolność serca</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca. <u>Przewlekła choroba nerek</u> Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu*	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP).

Zródło: ChPL Jardiance; EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance> [dostęp: 23.10.2023 r.]; Podjęte kroki proceduralne i informacje naukowe po wydaniu pozwolenia: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jardiance-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 23.10.2023 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jardiance w ocenianym wskazaniu (PChN) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] (tabl. powł., 10 mg, 28 szt.)
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego.
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) o pacjentów dorosłych z PChN z:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii; lub
- eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Zarejestrowane wskazanie dot. pacjentów z PChN obejmuje: stosowanie leku u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r., produkt leczniczy Jardiance jest objęty refundacją we wskazaniu:

- Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:
 - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub
 - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub
 - 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;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów.

Rozpatrywane rozszerzenie wskazania refundacyjnego dotyczy populacji zgodnej z ChPL Jardiance. Jednocześnie jest to wskazanie węższe niż wskazanie rejestracyjne dla leku Jardiance.

Dodatkowo, za Wnioskodawcą, należy wskazać, iż wnioskowana populacja dla empagliflozyny różni się nieznacznie od populacji uwzględnianej w badaniu rejestracyjnym EMPA-KIDNEY, do którego włączano pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m² lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² po potwierdzeniu zwiększonej albuminurii, wyrażonej stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 200 mg/g (lub, w przypadku niedostępności oznaczenia uACR – białkomoczu, wyrażonego stosunkiem białka do kreatyniny [uPCR] ≥ 300 mg/g). Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Ryzyko następstw klinicznych:

Małe	Duże
Umiarkowanie zwiększone	Bardzo duże

		Kategorie stałej albuminurii (iloraz stężeń albuminy do kreatyniny)		
		A1	A2	A3
		Prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	Umiarkowanie zwiększona	Znacznie zwiększona
		< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²)	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥ 90	
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89	
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59	
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29	
	G5	Niewydolność nerek	< 15	

Populacja wnioskowana dla EMPA

Populacja badania EMPA-KIDNEY

Populacja refundacyjna + wnioskowana dla DAPA

Rysunek 1. Przybliżony zakres populacji badania EMPA-KIDNEY oraz populacji refundacyjnych empagliflozyny i dapagliflozyny na siatce kategorii ryzyka progresji PChN wg KDIGO [APD Wnioskodawcy]

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Jardiance jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa**Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka**

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

N18 – Przewlekła niewydolność nerek;

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

N19 – Nieokreślona niewydolność nerek.

Definicja i etiopatogeneza

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia.

Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR (kategoria/stadium G) oraz albuminurii (kategoria/stadium A). Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utracie albuminy z moczem. Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN, jeżeli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G i A.

Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) odnosi się do stadium G5 PChN.

Przyczyny PChN: najczęstsze – cukrzycowa choroba nerek, pierwotne i wtórne glomerulopatie, nadciśnieniowa choroba nerek, AKI, cewkowo–śródmiaższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek), wielotorbielowatość nerek dziedziczona autosomalnie dominująco (ADPKD), nefropatia niedokrwienna, typ 2 zespołu sercowo-nerkowego; rzadsze – nefropatia zaporowa, sarkoidoza, amyloidoza, szpiczak plazmocytowy i gammopatie monoklonalne o znaczeniu nerkowym, mikroangiopatie zakrzepowe, zespół Alporta, nefropatia HIV, stan po nefrektomii (jedynej nerki, obustronnej), kamica odlewowa, wady wrodzone nerek i układu moczowego, postępująca utrata czynności nerki przeszczepionej.

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 śródmiaższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek. W miarę postępu PNN 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.

Obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii (stadium) GFR (w ml/min/1,73 m²)

G1 (GFR \geq 90): objawy kliniczne choroby podstawowej (objawy cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, KZN itd.); często występuje albuminuria >30 mg/d (>30 mg/1 g kreatyniny) i nieprawidłowy osad moczu; ciśnienie tętnicze może być podwyższone. Przede wszystkim trzeba ustalić przyczynę i usuwać czynniki ryzyka postępu choroby nerek.

G2 (GFR 60–89): 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 cukrzycową chorobą nerek i cewkowo–śródmiaższowymi chorobami nerek występuje niedokrwistość wskutek zmniejszonego wytwarzania erytropoetyny.

G3 (GFR 30–59): 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. Stadium G3 dzieli się dodatkowo na G3a (GFR 45–59) i G3b (GFR 30–44).

G4 (GFR 15–29): 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; niewydolność nerek): objawy ze strony prawie wszystkich narządów i układów. Mocznica to krańcowe stadium niewydolności nerek cechujące się dużymi stężeniami mocznika i kreatyniny we krwi, niewyrównaną kwasica nieoddechową oraz powikłaniami PChN.

Rokowanie

U osób ze stadium G3–5 można obliczyć przybliżone ryzyko konieczności leczenia nerkozastępczego w ciągu następnych 2 i 5 lat za pomocą kalkulatora Kidney Failure Risk Calculator (<https://kidneyfailurerisk.com>), który uwzględnia płeć, wiek, aktualne eGFR i aktualny białkomocz (wyrażony jako wskaźnik albumina/kreatynina). Główne przyczyny zgonu: powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia.

Rokowanie w PChN na podstawie przesączania kłębuszkowego i albuminurii wg KDIGO przedstawiono na rycinie poniżej.

				Kategorie albuminurii (opis i zakres ^a)		
				A1	A2	A3
				prawidłowa do nieznacznie zwiększonej	umiarkowanie zwiększona	znacznie zwiększona
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²) (opis i zakres)	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥90			
	G2	nieznacznie zmniejszone	60–89			
	G3a	nieznacznie do umiarkowanie zmniejszone	45–59			
	G3b	umiarkowanie do znacznie zmniejszone	30–44			
	G4	znacznie zmniejszone	15–29			
	G5	niewydolność nerek	<15			

■ ryzyko małe (nie ma choroby nerek, jeśli nie występują inne objawy)
■ ryzyko umiarkowanie zwiększone
■ ryzyko duże
■ ryzyko bardzo duże
^a iloraz stężeń albuminy i kreatyniny w moczu
 GFR – przesączanie kłębuszkowe

Rycina 1. Rokowanie w przewlekłej chorobie nerek na podstawie przesączania kłębuszkowego i albuminurii wg KDIGO [mp.pl]

Źródło: <http://www.onkologia-online.pl/icd10/index/5562.przewlekla.niewydolnosc.nerek> [dostęp: 23.10.2023 r.]; <http://www.onkologia-online.pl/icd10/show/5566.nieokreslona.niewydolnosc.nerek> [dostęp: 23.10.2023 r.]; mp.pl: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2> [dostęp: 23.10.2023 r.]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2019– 2022 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18, N18.8, N18.9, N19 przedstawiono w AWA Forxiga OT.423.0.4.2023.

Tabela 4. Liczebność populacji z rozpoznaniami obejmującymi przewlekłą niewydolność nerek (bez schyłkowej niewydolności nerek) wg danych z bazy NFZ

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

Skróty: NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia. Źródło: AWA Forxiga OT.423.0.4.2023.

Dodatkowo uzyskano dane z bazy NFZ, udostępnione Agencji, dotyczące liczby osób z rozpoznaniem N18 (Przewlekła niewydolność nerek); N18.0 (Schyłkowa niewydolność nerek); N18.8 (Inna przewlekła niewydolność nerek); N18.9 (Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona) i N19 (Nieokreślona niewydolność nerek) – rozpoznania główne lub współistniejące. Należy wskazać, iż rozpoznanie N18.0 (Schyłkowa niewydolność nerek) nie obejmuje wnioskowanej populacji. Schyłkowa niewydolność nerek dot. pacjentów z GFR (ml/min) <15 lub leczonych dializami¹. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów, liczba wykonanych świadczeń oraz koszty związane z leczeniem pacjentów z PChN 2018-2022 wg danych NFZ

Parametr	2018	2019	2020	2021	2022
Liczebność pacjentów					
N18 (Przewlekła niewydolność nerek)					
Liczba pacjentów	204 341	218 373	193 329	216 204	232 015
Wartość sprawozdanych świadczeń [PLN]	689 728 886,21	721 546 814,36	663 917 460,62	591 969 665,44	731 051 991,23
N18.0 (Schyłkowa niewydolność nerek)					
Liczba pacjentów	32 304	31 874	30 615	30 709	31 377
Wartość sprawozdanych świadczeń [PLN]	845 755 861,55	885 878 232,65	895 190 965,99	884 948 855,08	1 057 073 855,70
N18.8 (Inna przewlekła niewydolność nerek)					
Liczba pacjentów	60 776	64 332	54 588	59 404	64 155
Wartość sprawozdanych świadczeń [PLN]	132 612 897,12	140 578 869,23	113 379 644,94	125 768 233,09	156 422 554,00
N18.9 (Przewlekła niewydolność nerek, nieokreślona)					
Liczba pacjentów	82 076	87 651	73 784	77 262	85 817
Wartość sprawozdanych świadczeń [PLN]	272 607 750,05	300 122 567,53	244 282 231,37	254 737 653,10	340 695 565,88
N19 (Nieokreślona niewydolność nerek)					
Liczba pacjentów	24 504	26 740	24 347	29 709	32 481
Wartość sprawozdanych świadczeń [PLN]	35 868 858,49	41 395 827,57	39 522 469,10	46 869 318,44	53 478 144,47
ŁĄCZNIENIE N18, N18.8, N18.9 i N19 („populacja PChN”)					
Liczba pacjentów	315 204	334 253	298 411	324 708	349 457
Wartość sprawozdanych świadczeń [PLN]	2 003 438 964,33	2 121 502 192,74	1 980 545 976,61	1 933 855 177,03	2 384 288 616,77
Liczebność pacjentów („populacja PChN”) i koszty leczenia					
ŁĄCZNIENIE PACJENCI N18, N18.8, N18.9 i N19 stosujący BLOKERY RECEPTORA ANGIOTENSYNY II (ARBs) W POŁĄCZENIACH					
Liczba pacjentów	98 422	90 148	79 657	76 417	68 607
Wartość [PLN]	23 003 608,871	21 609 971,00	20 503 642,79	17 926 196,92	15 598 975,45
Wartość refundacji [PLN]	17 919 669,27	17 343 096,80	16 479 581,52	13 437 994,82	11 560 270,25

¹ <https://www.mp.pl/pacjent/nefrologia/choroby/chorobyudoroslych/51919.przewlekla-niewydolnosc-nerek> [dostęp: 02.11.2023 r.]

ŁĄCZNIE PACJENCI N18, N18.8, N18.9 i N19 stosujący BLOKERY RECEPTORA ANGIOTENSYNY II (ARBS), LEKI PROSTE					
Liczba pacjentów	185 322	176 001	155 064	143 716	127 326
Wartość [PLN]	37 526 255,33	37 007 006,66	34 788 689,07	29 648 238,03	25 439 333,80
Wartość refundacji [PLN]	29 616 246,58	30 177 574,74	28 388 658,88	22 794 139,01	19 337 633,69
ŁĄCZNIE PACJENCI N18, N18.8, N18.9 i N19 stosujący INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY W POŁĄCZENIACH					
Liczba pacjentów	80 330	78 900	68 644	63 377	56 867
Wartość [PLN]	14 172 760,85	13 591 909,65	13 040 879,82	11 541 356,26	10 180 744,50
Wartość refundacji [PLN]	8 213 090,70	7 905 541,07	7 717 606,83	7 043 805,47	6 297 028,05
ŁĄCZNIE PACJENCI N18, N18.8, N18.9 i N19 stosujący INHIBITORY KONWERTAZY ANGIOTENSYNY, LEKI PROSTE					
Liczba pacjentów	360 706	330 333	285 401	254 753	223 807
Wartość [PLN]	49 698 638,07	45 093 283,19	41 305 674,47	35 164 408,89	30 224 268,98
Wartość refundacji [PLN]	33 406 643,23	29 913 690,71	27 673 153,24	24 037 407,09	20 688 297,32
ŁĄCZNIE PACJENCI N18, N18.8, N18.9 i N19 stosujący ŁĄCZNIE ACEI/ARB					
Liczba pacjentów	632 503	591 965	533 276	483 439	427 240
Wartość [PLN]	124 401 263,12	117 302 170,50	109 638 886,15	94 280 200,10	81 443 322,73
Wartość refundacji [PLN]	89 155 649,78	85 339 903,32	80 259 000,47	67 313 346,39	57 883 229,31
<u>Liczba pacjentów („populacja PChN”) poddawanych leczeniu nerkozastępczemu</u>					
Ciągłe leczenie nerkozastępcze	3 095	3 221	2 913	2 993	3 137
Dializa otrzewnowa	1 287	1 269	1 226	1 188	1 183
Hemodiafiltracja (HDF)	2	932	1 144	1 143	1 330
Hemodializa	30 856	31 210	29 880	29 111	29 617
Hemoperfuzja	34	15	15	15	44
Leczenie nerkozastępcze	4	6	8	-	-
Kwalifikacja do przeszczepienia nerki - badania wstępne	89	77	38	23	41
L94 Przeszczepienie nerki > 17 r.ż.	901	902	732	700	801
L97 Przeszczepienie nerki i trzustki	19	26	4	15	17
<u>Liczebność pacjentów („populacja PChN”) i koszty leczenia za pomocą dapagliflozyny (05909990975884)</u>					
Liczba pacjentów	14	366	835	2 874	19 037
Wartość [PLN]	20 216,21	134 984,64	814 099,80	2 101 873,86	14 365 209,60
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Eksperti kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie opinii eksperta

Wskazanie (PChN)	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii				
<p>Dorośli pacjenci z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii</p>	<p>„Okolo 10% populacji ma cechy przewlekłej choroby nerek (PChN), Najczęściej przyczyną PChN jest cukrzyca. Chorzy z cukrzyca stanowią prawie ¼ populacji chorych dializowanych, a nawet 40% chorych z PChN. Kolejną przyczyną PChN są kłębuszkowe zapalenia nerek (ok. 20% chorych dializowanych), nefropatie: niedokrwienność i nadciśnieniową (dominujące u chorych w wieku podeszłym). Choroby inne, w tym ADPKD (ok. 6-8% chorych dializowanych), choroby autoimmunologiczne, kamica, zakażenia przejść AKI w PChN oraz przyczyna nieznana stanowią pozostałe przyczyny PChN.</p> <p>Co jedenasty dorosły człowiek choruje na cukrzycę (DM) (ok. 2,3 mln osób). Cukrzycowa choroba nerek (CChN) po latach trwania dotyczy 10-50% chorych. Po wykryciu albuminurii (uACR > 200 mg/1g kreatyniny) konieczne jest wprowadzenie terapii nefroprotektoryjnej, spowalniającej przebieg CChN w kierunku schyłkowej niewydolności nerek (PChN st. 5).</p> <p>Należy zakładać, że docelowa grupa pacjentów, mogących skorzystać z leczenia flosyną może liczyć od 200 tys. do 1,2 mln chorych.”</p>	<p>„Brak dokładnych danych”</p>	-	<p>„Brak dokładnych danych populacyjnych dotyczących PChN w Polsce. Źródła: https://www.termedica.pl/Jourlan/-98/pdf4717720?filename=przewlekla%20chorobanerek.pdf”</p>
<p>Dorośli pacjenci z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii</p>	<p style="text-align: center;">jw.</p> <p>„Należy zakładać, że docelowa grupa pacjentów, mogących skorzystać z leczenia flosyną może liczyć od 200 tys. Do 1,2 mln chorych.”</p>	-	-	<p>„Brak dokładnych danych populacyjnych dotyczących PChN w Polsce. Źródła: https://www.termedica.pl/Jourlan/-98/pdf4717720?filename=przewlekla%20chorobanerek.pdf”</p>

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 24 października 2023 r. w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia PChN u dorosłych przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych (dokonano aktualizacji wyszukiwania wytycznych klinicznych przedstawionych w AWA Forxiga OT.423.0.4.2023):

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

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „chronic kidney disease”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus” lub „przewlekła choroba nerek”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Ostatecznie przedstawiono 10 dokumentów opublikowanych przez 8 organizacji. Spośród odnalezionych dokumentów do możliwości stosowania SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy odniesiono się w brytyjskich wytycznych UKKA 2021 (w leczeniu chorych z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² i UACR ≥ 25 mg/mmol, z wyjątkiem pacjentów z policystyczną chorobą nerek oraz leczonych immunoterapią) oraz w stanowisku praktyki klinicznej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego - PTN 2023 (u pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Pozostałe organizacje wskazują możliwość zastosowania SGLT-2 u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą i PChN.

W leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazuje się na możliwość stosowania ACEi lub ARB. We wszystkich wytycznych wskazuje się na możliwość stosowania inhibitorów SGLT-2 (mogą być stosowane w połączeniu z ACEi lub ARB, a także w monoterapii). W odnalezionych wytycznych nie wskazuje się na przewagę jednego z inhibitorów SGLT-2.

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

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dotyczących PChN

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2023 (Polska)	<p>Dokument dotyczy farmakologicznej nefroprotekcji w PChN niezwiązanej z cukrzycą – stanowisko praktyki klinicznej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</p> <p><u>Blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko 3.1.: Zaleca stosowanie blokady farmakologicznej układu renina angiotensyna (RAS) (jeśli nie ma przeciwwskazań) u chorych na PChN bez cukrzycy (G1-G4, A3) (1B). Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACEi) należy uznać za preferowaną opcję terapeutyczną (1B), a antagonistę receptora angiotensyny (ARB) można zastosować w przypadku nietolerancji ACEi (2C). Dawki ACEi lub ARB należy ostrożnie zwiększać, monitorując ich tolerancję, i w razie potrzeby odpowiednio zmniejszać wraz ze spadkiem eGFR. • Stanowisko 3.2.: Sugeruje zastosowanie blokady farmakologicznej RAS (ACEi lub ARB) (jeśli nie ma przeciwwskazań) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4, A2) (2C) i przewlekłą chorobą nerek (G1–G4, A1) (2D). • Stanowisko 3.4.: Nie zaleca stosowania kombinacji ACEi i ARB (1A). • Stanowisko 3.5.: Sugeruje stosowanie kombinacji ACEi lub ARB i antagonistę receptora mineralokortykoidowego (MRA) – spironolaktonu (jeśli nie ma przeciwwskazań, tj. głównie u pacjentów ze skłonnością do hiperkaliemii - stężenie potasu w surowicy $> 4,5$ mmol/l) u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy (A2–A3) z utrzymującą się albuminurią pomimo stosowania ACEi lub ARB. Leczenie takie należy prowadzić, często monitorując stężenie potasu w surowicy (2D).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2i):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko 4.1.: Zaleca stosowanie inhibitorów SGLT2 u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy i eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w celu zapobiegania lub spowalniania postępu przewlekłej choroby nerek (1A). Zaleca się stosowanie SGLT2i o udowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłej choroby nerek bez cukrzycy (dapagliflozyna, empagliflozyna) (1A). • Stanowisko 4.4.: Jeśli to możliwe, zaleca się dodanie SGLT2i do ACEi lub ARB jako leku nefroprotektynowego pierwszego rzutu, szczególnie u pacjentów ze zwiększoną albuminurią (1A). W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji ACEi/ARB stosowanie tych leków nie jest warunkiem rozpoczęcia terapii SGLT2i (2B). <p>Siła rekomendacji: nie określono. <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>ESC 2023 (Europa)</p>	<p>Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w chorobach układu krążenia u pacjentów chorych na cukrzycę.</p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z PChN i cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecana jest maksymalna tolerowana dawka ACEi lub ARB [I,A]. • Inhibitor SGLT2 (kanagliflozyna, empagliflozyna lub dapagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z T2DM (cukrzyca typu 2) i PChN z eGFR ≥20 ml/min/1,73 m² w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek [I,A]. • Finerenon zalecany jest jako dodatek do ACEi lub ARB u pacjentów z T2DM i eGFR >60 ml/min/1,73 m² z wskaźnikiem albumina/kreatynina w moczu (UACR) ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) lub eGFR 25–60 ml/min /1,73 m² i UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek [I,A]. • W celu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się stosowanie agonistów receptorów GLP-1 (GLP-1 RA) przy eGFR >15 ml/min/1,73 m² ze względu na niskie ryzyko hipoglikemii oraz korzystny wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię [I,A]. • Nie zaleca się łącznego stosowania ARB z ACEi [III, B]. <p>Siła rekomendacji: Klasa I: Dowód i/lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura jest korzystna, użyteczna i skuteczna. Jest zalecane lub wskazane. Klasa III: Dowód lub ogólna zgoda co do tego, że dane leczenie lub procedura nie jest przydatna/skuteczna, a w niektórych przypadkach może być szkodliwa. Nie jest zalecane. Poziom dowodów: Poziom A: Dane pochodzą z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz. Poziom B: Dane pochodzą z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych. <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania. <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p>ADA 2023 (USA)</p>	<p>Wytyczne dotyczą standardów opieki nad cukrzycą Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego.</p> <p><u>PChN i zarządzanie ryzykiem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów niebędących w ciąży, chorych na cukrzycę i nadciśnienie, zaleca się stosowanie ACEi lub ARB u osób z umiarkowanie zwiększoną albuminurią (stosunek albumin do kreatyniny w moczu 30–299 mg/g kreatyniny) [B] i zdecydowanie zaleca się ww. leki u osób z poważnie zwiększoną albuminurią (stosunek albumin do kreatyniny w moczu ≥300 mg/g kreatyniny) i/lub szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej <60 ml/min/1,73 m² [A]. • ACEi lub ARB nie zaleca się w pierwotnej profilaktyce przewlekłej choroby nerek u osób chorych na cukrzycę, które mają prawidłowe ciśnienie krwi, prawidłowy stosunek albumin do kreatyniny w moczu (<30 mg/g kreatyniny) i prawidłowy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [A]. • U osób chorych na cukrzycę typu 2 i cukrzycową chorobę nerek zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu ograniczenia postępu PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej ≥20 ml/min/1,73 m² i UACR ≥200 mg/g [A]. • W przypadku osób chorych na cukrzycę typu 2 i cukrzycową chorobę nerek zaleca się stosowanie inhibitora SGLT2 w celu ograniczenia postępu przewlekłej choroby nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej wynoszącym ≥20 ml/min/1,73 m² i UACR na poziomie od normy do 200 mg/g [B]. • U osób chorych na cukrzycę typu 2 i cukrzycową chorobę nerek należy rozważyć zastosowanie inhibitorów SGLT2 (jeśli szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosi ≥20 ml/min/1,73 m²), agonisty peptydu glukagonopodobnego 1 lub niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (jeśli szacowany

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosi 25 ml/min/1,73 m²), dodatkowo w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [A].</p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z PChN i albuminurią, u których występuje zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych lub postępu PChN, zaleca się stosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego, którego skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w celu ograniczenia postępu PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych [A]. <hr/> <p>Poziom dowodów:</p> <p>[A]: Wyraźne dowody z dobrze przeprowadzonych, możliwych do uogólnienia, randomizowanych, kontrolowanych badań o odpowiedniej mocy, w tym: dowody z dobrze przeprowadzonego wielośrodkowego badania; dowody z metaanalizy, która uwzględniała w analizie oceny jakości.</p> <p>Dowody potwierdzające z dobrze przeprowadzonych, randomizowanych, kontrolowanych badań o odpowiedniej mocy, w tym: dowody z dobrze przeprowadzonego badania w jednej lub większej liczbie instytucji; dowody z metaanalizy, która uwzględniała w analizie oceny jakości.</p> <p>[B]: Dowody potwierdzające z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych: dowody z dobrze przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru; dowody z dobrze przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych.</p> <p>Dowody potwierdzające z dobrze przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego.</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak zewnętrznych źródeł finansowania.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
Wytyczne uwzględnione w AWA Forxiga Nr: OT.423.0.4.2023	
NICE 2021 (Wielka Brytania)	<p>Zalecenia postępowania dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek</p> <p><u>Leczenie nadciśnienia tętniczego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy postępować zgodnie z rekomendacjami dot. leczenia nadciśnienia u pacjentów z PChN, nadciśnieniem i ACR (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu) na poziomie 30 mg/mmol lub mniej. • Należy zaoferować ARB (antagoniści receptora angiotensyny) lub ACEI (inhibitory konwertazy angiotensyny) (w najwyższej tolerowanej dawce) dorosłym, dzieciom i młodzieży z PChN i nadciśnieniem oraz ACR >30 mg/mmol (kategoria A3 dla ACR). <p><u>Farmakoterapia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą, oporną przetrwałą proteinurią (na podstawie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosłym chorym z PChN i cukrzycą (typu 1 i 2) należy zaoferować ARB lub ACEI (najwyższe tolerowane dawki), jeśli ACR jest ≥3 mg/mmol. • U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) należy rozważyć zastosowanie inhibitorów SGLT-2 (inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2) (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol, i ○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). <p>W listopadzie 2021 r., nie wszystkie inhibitory SGLT-2 były zarejestrowane w tym wskazaniu.</p> • Dorosłym chorym z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE (w najwyższej tolerowanej dawce) zaproponuj inhibitory SGLT2 (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ ACR przekracza 30 mg/mmol, i ○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR). <p>W listopadzie 2021 r., nie wszystkie inhibitory SGLT-2 były zarejestrowane w tym wskazaniu (...).</p> • Dla dorosłych z PChN bez cukrzycy: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ocena nefrologiczna i propozycja zastosowania ARB lub ACEI (najwyższa tolerowana dawka), jeśli ACR ≥70 mg/mmol (...). <p><u>Antagoniści układu renina-angiotensyna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN. • Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu: <ul style="list-style-type: none"> ○ osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku, oraz

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<ul style="list-style-type: none"> ○ monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia celów leczenia w bezpieczny sposób. • U chorych z PChN należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i oszacować GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki. • Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l.(...) • Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%. • Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1–2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%. • Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej: <ul style="list-style-type: none"> ○ należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych), ○ jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy. <p>Statyny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja stężenia lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować 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>Doustne leki przeciwplatekcyjne i antykoagulanty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaoferować leki przeciwplatekcyjne chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia. <p><u>Siła dowodów</u></p> <table border="1" data-bbox="357 1245 1444 1518"> <thead> <tr> <th>Czasownik</th> <th>Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Offer/refer/advise</td> <td>Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.</td> </tr> <tr> <td>Consider</td> <td>Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>	Czasownik	Znaczenie	Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.	Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.
Czasownik	Znaczenie						
Offer/refer/advise	Silna rekomendacja. Autorzy rekomendacji są pewni, że dla znacznej większości pacjentów, dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż strat oraz jest efektywna kosztowo. Zaprzeczenia podobnych wyrażań (np. do not offer) stosowane są do interwencji, dla których autorzy są pewni, że nie będą one korzystne dla większości pacjentów.						
Consider	Autorzy publikacji są pewni, że dana interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów i jest kosztowo efektywna, ale inne metody mogą być podobnie efektywne kosztowo. Wybór interwencji lub całkowita rezygnacja zależą bardziej od preferencji pacjenta niż od siły rekomendacji.						
<p>UKKA 2021 (Wielka Brytania)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób dorosłych z chorobą nerek</p> <p>Inhibitory SGLT-2 w leczeniu chorych z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ rekomenduje się u pacjentów z UACR ≥ 25 mg/mmol z powodu nefropatii cukrzycowej/ z rozpoznaną chorobą wieńcową lub stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) (1A); ○ rekomenduje się u pacjentów z UACR ≥ 25 mg/mmol z przyczyn innych niż cukrzycowe (1B); ○ sugerowane jest rozpoczęcie leczenia w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² i UACR <25 mg/mmol, przy czym wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony (2B). • bez cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ rekomenduje się u pacjentów ze stabilną objawową niewydolnością serca (niezależnie od frakcji wyrzutowej) (1A); 						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<ul style="list-style-type: none"> ○ rekomenduje się u pacjentów z UACR ≥ 25 mg/mmol, z wyjątkiem pacjentów z policystyczną chorobą nerek oraz leczonych immunoterapią (1B). <p>Rekomendacje do zaimplementowania u chorych z lub bez cukrzycy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się stosowanie inhibitorów SGLT-2, które mają udowodnioną skuteczność w leczeniu przewlekłej choroby nerek (1A). • Rekomenduje się stosowanie pojedynczego leku blokującego układ RAA w skojarzeniu z inhibitorami SGLT-2, w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania lub braku tolerancji leków blokujących RAA (1A). • Leczenie inhibitorami SGLT-2 powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepu nerki. • Rekomenduje się przerwanie leczenia z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 w przypadku wystąpienia kwasicy ketonowej (1A). <p>Ostre uszkodzenie nerek, hipowolemia i poziom potasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rekomenduje się, aby u pacjentów, u których rozpoczęto terapię z zastosowaniem inhibitorów SGLT-2 nie przeprowadzać rutynowej oceny funkcji nerek świeżo po rozpoczęciu terapii (1C). • W przypadku gdy ocena funkcji nerek u pacjenta została przeprowadzona w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania inhibitorów SGLT-2, spadek poziomu eGFR należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę spodziewany efekt działania leku, aby uniknąć nieuzasadnionego przerwania terapii (2B). <p>Pacjenci z cukrzycą typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitory SGLT-2 można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tyko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa (1C). • Sugeruje się rozważenie przez zespół specjalistyczny możliwości rozpoczęcia terapii inhibitorami SGLT-2 u pacjentów z eGFR ≥ 25 ml/min/1,73 m² i uACR ≥ 25mg/mmol spowodowanym nefropatią cukrzycową, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek inhibitorów ACE/ARB (2D). • U pacjentów z cukrzycą typu 1 rekomenduje się monitorowanie poziomu ciał ketonowych (1B). <p>Pacjenci po przeszczepieniu nerki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z funkcjonującym przeszczepem, aby można było sformułować zalecenia. • Jakiegokolwiek wykorzystanie inhibitorów SGLT-2 w leczeniu cukrzycy u pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie nerki powinno być oceniane przez wielodyscyplinarny zespół (2D). <p>Siła dowodów</p> <table border="1" data-bbox="355 1346 1423 1697"> <thead> <tr> <th>Poziom dowodów</th> <th>Jakość dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów.</td> <td>A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła.</td> </tr> <tr> <td>2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się).</td> <td>B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami.</td> </tr> <tr> <td></td> <td>D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>	Poziom dowodów	Jakość dowodów	1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów.	A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła.	2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się).	B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów.		C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami.		D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich.
Poziom dowodów	Jakość dowodów										
1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów.	A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła.										
2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się).	B – umiarkowanej jakości dowody z RCT charakteryzujących się błędami w sposobie przeprowadzenia, brakiem spójności, brakiem bezpośredniości, brakiem precyzyjności lub z innych typów badań o specyficznej sile dowodów.										
	C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami.										
	D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich.										
<p>KDIGO 2012,2020 (Świat)</p>	<p>Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek</p> <p>Poniżej zaprezentowano dane dotyczące interwencji farmakologicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie progresji PChN: <ul style="list-style-type: none"> <u>Nadciśnienie tętnicze i hamowanie układu RAA:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ Docelowy poziom ciśnienia tętniczego i leki ustalane są indywidualnie, przy uwzględnieniu wieku, współistniejących chorób sercowo-naczyniowych i innych chorób współistniejących, ryzyka progresji PChN, obecności retinopatii (u chorych na cukrzycę) oraz stopnia tolerancji stosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego. 										

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Chorych na PChN przyjmujących leki hipotensyjne należy regularnie pytać o występowanie zawrotów głowy po wstaniu do pozycji pionowej oraz sprawdzać, czy nie występuje u nich hipotensja ortostatyczna. ○ Schematy leczenia hipotensyjnego u starszych pacjentów należy starannie dopasowywać, uwzględniając wiek, choroby współistniejące oraz inne przyjmowane leki. Dawki leków hipotensyjnych należy zwiększać stopniowo, zwracając uwagę na zdarzenia niepożądane związane z leczeniem hipotensyjnym, w tym zaburzenia elektrolitowe, ostre upośledzenie czynności nerek, hipotensję ortostatyczną oraz działania niepożądane leków. ○ U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem <30 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi >140 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi >90 mm Hg, zaleca się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤140 mm Hg i rozkurczowego ≤90 mm Hg. (1B) ○ U dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z utratą albuminy z moczem ≥30 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu), u których ciśnienie tętnicze skurczowe zmierzone w gabinecie lekarskim zawsze wynosi >130 mm Hg lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe zawsze wynosi >80 mm Hg, sugeruje się stosowanie leków hipotensyjnych w celu utrzymywania ciśnienia skurczowego ≤130 mm Hg i rozkurczowego ≤80 mm Hg. (2D) ○ Sugeruje się stosowanie ARB lub ACEI u dorosłych chorych na PChN z cukrzycą i utratą albuminy z moczem 30–300 mg/d (lub z równoważnym wynikiem innego testu). (2D) ○ U wszystkich dorosłych chorych na PChN, z cukrzycą lub bez cukrzycy, z dobową utratą albuminy z moczem >300 mg/d (lub innym równoważnym wynikiem: dobową utratą białka z moczem, stosunek kreatyniny do albuminy, stosunek białka do kreatyniny), zaleca się stosowanie ARB lub ACEI. (1B) ○ Nie ma dostatecznych danych, aby zalecać skojarzenie ACEI i ARB w celu zapobiegania progresji PChN. <p><u>Kontrola glikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ (...) U chorych na PChN i cukrzycę kontrola glikemii powinna być składową wielokierunkowej strategii leczenia, obejmującej kontrolę ciśnienia tętniczego i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego oraz promowanie stosowania ACEI lub ARB, statyn i leków przeciwplatekcyjnych, jeśli istnieją wskazania kliniczne. <p><u>Leczenie przeciwhiperglykemiczne chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (KDIGO 2020 – cukrzyca):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ (...) Rekomenduje się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR ≥30 ml/min/ 1,73 m² inhibitorami SGLT2. (1,A) <p><u>Siła rekomendacji:</u> 1 – rekomendowany 2 – sugerowany</p> <p>Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem sytemu GRADE.</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> wytyczne nie były finansowane z zewnętrznych źródeł.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Eksperti wskazali na brak konfliktu interesów.</p>
<p>PTN 2020 (Polska)</p>	<p>Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i eGFR < 60 ml/min. – opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR. <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
<p>AHA 2020 (USA)</p>	<p>Stanowisko AHA dotyczące kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN</p> <p>(...) U pacjentów z PChN można odnieść korzyści ze stosowania zarówno inhibitorów SGLT-2, jak i agonistów GLP-1 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niemniej badania prowadzone w populacjach pacjentów z PChN nadal trwają. Korzyści ze stosowania inhibitorów SGLT-2 w populacji pacjentów z chorobą nerek występują u pacjentów leczonych już wcześniej inhibitorami układu RAA. Biorąc pod uwagę spójne efekty uzyskiwane podczas leczenia inhibitorami SGLT-2 i agonistami GLP-1 wybór konkretnego leku powinien być podyktowany przystępnością cenową i cechami danej substancji czynnej. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę zauważalną dominację inhibitorów SGLT-2 w zakresie redukcji ryzyka niewydolności serca i agonistów GLP-1 w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, leczenie powinno być dobierane indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę fenotyp.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (nieodializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów SGLT-2 na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).</p> <p>W wytycznych zaznaczono, iż zaproponowane sugestie oparte są na dostępnych danych i mogą ulec zmianie wraz z dostępem do nowych wyników trwających RCT.</p> <p>Siła dowodów: brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> >50% autorów nie miało konfliktu interesów.</p>
<p>ERA/EDTA 2019 (Europa)</p>	<p>Konsensus grup roboczych EURECA-m i DIABESITY dotyczący stosowania inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 w celu nefroprotekcji i kardioprotekcji u pacjentów z cukrzycą i PChN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR <60 ml/min/1,73 m² lub eGFR >60 ml/min/1,73 m² i m kroalalbuminuria lub makroalbuminuria): <ul style="list-style-type: none"> o z HbA1c >7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) – w pierwszej kolejności należy zastosować inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym; (...) o z HbA1c <7% - w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę ≥ 1 leków (z wyjątkiem metforminy) na inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym. (...) <p>Siła rekomendacji: brak informacji. <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji. <u>Konflikt interesów:</u> Eksperti zgłosili brak konfliktu interesów.</p>
<p>KDIGO 2022 (Świat)</p>	<p>Kompleksowa opieka nad chorymi na cukrzycę i PChN</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 zaprzestali stosowania wyrobów tytoniowych [1D].</p> <p>Monitorowanie glikemii i cele leczenia u pacjentów z cukrzycą i PChN</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>Interwencje dotyczące stylu życia u pacjentów z cukrzycą i PChN</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>Terapie przeciwhiperlikemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D) i PChN</p> <p>Zarządzenie glikemii 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>Podejścia do postępowania z chorymi na cukrzycę i PChN</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>

Skróty: ACE/ACEi – inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. angiotensin-converting enzyme inhibitor); ACR/UACR – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu; ADA - American Diabetes Association; AHA – American Heart Association, SGLT-2 – inhibitor kotransportera

sodowo-glukozowego 2; ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker); ASN – American Society of Nephrology; eGFR – szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate); ERA/EDTA – European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association; ESC – European Society of Cardiology; GFR – współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. glomerular filtration rate); GLP-1 – peptyd glukagonopodobny 1; HbA1c – hemoglobina glikowana; KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne; RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron; UKKA – UK Kidney Association, PChN – przewlekła choroba nerek.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i 1 organizacji reprezentującej pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego i stanowisko organizacji reprezentującej pacjentów, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinia eksperta klinicznego

Konsultant Krajowa prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu uznała dołączenie inhibitora SGLT2 do uprzednio stosowanego leczenia nefroprotektoryjnego, opartego na ACEi lub ARB, dodatkowo z lekiem moczopędnym i statyną (co zdaniem eksperta jest w tej chwili standardem postępowania w PChN z albuminurią oraz cukrzycą t.2 leczoną min. 2 lekami hipoglikemizującymi z HbA1c $\geq 7,5\%$, z chorobą sercowo-naczyniową lub uszkodzeniem innych narządów lub z obecnymi czynnikami ryzyka (wiek, dyslipidemia, NT, palenie papierosów, otyłość wg danych z badań klinicznych zwalnia progresję PChN w kierunku PChN st, 5 – jest nowym, istotnym czynnikiem nefroprotektoryjnym)) przy minimalnych różnicach odczuwalnych przez chorego, określonych jako: zwolnienie progresji PChN o ok. 30% i opóźnienie rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego (nawet o lata).

Technologie opcjonalne wskazane przez prof. dr hab. n. med. Oktawię Mazanowską przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego

Ekspert	prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii
Dorośli pacjenci z PChN z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do <45 ml/min/1,73 m², stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii	
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących)	ACEi/ARB + statyna
	ACEi/ARB + flozyna + statyna + inhibitor receptora mineralokortykosteroidowego
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	-
Dorośli pacjenci z PChN z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii	
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów aktualnie stosujących)	jw.
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek pacjentów stosujących w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii)	-

Za technologię najtańszą aktualnie stosowaną w powyższej populacji pacjentów Konsultant Wojewódzka prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska uznała ACEi/ARB + statynę. W przypadku technologii najskuteczniejszej wskazała terapię skojarzoną ACEi/ARB + flozyna + statyna + inhibitor receptora mineralokortykosteroidowego.

Odpowiedzi eksperta na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odpowiedzi eksperta klinicznego na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. n. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Krajowy w dziedzinie nefrologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Jeżeli leczenie będzie refundowane, to większość pacjentów stosujących odniesie korzyść pod postacią zwolnienia progresji PChN i wydłużenia okresu do konieczności leczenia nerkozastępczego (dializoterapia lub wyprzedzające przeszczepienie nerki). Problemem może być zwiększenie zakażeń układu moczowego, związanego z cukromoczem przy stosowaniu fozyny.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Edukacja lekarzy POZ oraz lekarzy internistów, diabetologów, kardiologów i nefrologów.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Terapia bezpieczna, z rzadkim występowaniem działań niepożądanych.”
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	„Brak.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Wszyscy chorzy w grupach wymienionych powyżej, a szczególnie chorzy z istotnym białkomoczem, u których efekt działania fozyn, ze zmniejszeniem białkomoczu, powinien dać najlepsze efekty.”
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Chorzy z nawracającymi zakażeniami układu moczowego.”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.	„Zwolnienie progresji PChN co skutkuje opóźnieniem leczenia nerkozastępczego i zmniejszeniem kosztów leczenia nerkozastępczego. Chorzy niedializowani mają większe możliwości kontynuowania pracy zawodowej, co daje efekt ekonomiczny i psychologiczny (możliwość pracy, kontaktów towarzyskich, mobilności).”
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	„Nie dotyczy.”
Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kos borod MN, i wsp. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results From the EMPULSE Trial. <i>Circulation</i>. 2022 Jul 26;146(4):279-288. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059725. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35377706; PMCID: PMC9311476. 2. Lelonek M, Clinician's guide for empagliflozin use in heart failure. Department of Noninvasive Cardiology, Medical University of Lodz, Łódź, Poland. <i>Folia Cardiologica</i> 2022; 17, 4: 226–233. 3. Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. <i>Curr Diabetes Rev</i>. 2017;13(4):405-423. doi: 10.2174/1573399812666160613113556. PMID: 27296042; PMCID: PMC5543566. 4. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, Zhu D, Hill M, Stevens W, Wallendszus K, Brenner S, Cheung AK, Liu ZH, Li J, Hooi LS, Liu W, Kadowaki T, Nangaku M, Levin A, Cherney D, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Petrini M, Massey D, Eilbracht J, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med</i>. 2023 Jan 12;388(2):117-127. doi: 10.1056/NEJMoa2204233. Epub 2022 Nov 4. PMID: 36331190; PMCID: PMC7614055. 5. Colbert GB, Madariaga HM, Gaddy A, Elrggal ME, Lerma EV. Empagliflozin in Adults with Chronic Kidney Disease (CKD): Current Evidence and Place in Therapy. <i>Ther Clin Risk Manag</i>. 2023 Feb 2;19:133-142. doi: 10.2147/TCRM.S398163. PMID: 36756278; PMCID: PMC9901477.
Inne uwagi.	„Brak.”

Opinia stowarzyszenia pacjentów

Odpowiedzi Prezesa Zarządu Ogólnopolskiego Stowarzyszenia „Moje Nerki” Rajmunda Michalskiego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Odpowiedzi stowarzyszenia pacjentów

Pytanie	Rajmund Michalski Prezes Zarządu Ogólnopolskie Stowarzyszenie „Moje Nerki”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	„Dla naszych pacjentów chorujących na przewlekłą chorobę nerek (PChN) istotne jest odwleczenie w czasie, jako zabiegów terapii nerkozastępczej, negatywnie wpływających na funkcjonowanie społeczne i zawodowe. We wcześniejszych stadiach choroby ważna jest wczesna diagnoza i włączenie leczenia hamującego jej postęp. Powszechnie oznaczany parametr eGFR świadczy o już obecnym uszkodzeniu nerek. Niestety rzadko wykonywane jest badanie albuminurii, która mogłaby wychwycić pacjentów z grup ryzyka na wczesnym etapie choroby, kiedy wartość eGFR jest jeszcze na poziomie nie wzbudzającym niepokoju. Objawy samej choroby, przez długi czas są nieswoiste i niewyróżniające się na tle innych zaburzeń chorobowych. Istotne jest budowanie świadomości konsekwencji PChN wśród lekarzy i zachęcenie do poszukiwania pacjentów z obniżonym GFR lub podwyższoną albuminurią w grupach ryzyka np. pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem itd. Takie działania mają ogromne znaczenie zarówno dla pacjentów (życie bez dializ), jaki i budżetu Państwa (wysokie koszty dializoterapii).”
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Z danych literaturowych wynika, że standardowa terapia inhibitorami konwertazy angiotensyny lub blokerami receptora dla angiotensyny pozwala w świetle nowych danych na możliwość lepszej i skuteczniejszej terapii chroniącej nerki. Oceniana technologia medyczna pozwala w połączeniu z dotychczasowym leczeniem znacznie skuteczniej powstrzymać postęp choroby. Dodatkowo część pacjentów nie toleruje leczenia obecnie dostępną terapią nefroprotekcijną, co ogranicza możliwości terapeutyczne. Dodatkowo inhibitory konwertazy i sartany są lekami nadciśnieniowymi wywołującymi spadki ciśnienia krwi oraz u znacznej części pacjentów zaburzenia elektrolitowe, wymagające dodatkowych interwencji ze strony lekarzy prowadzących. Nie każdy pacjent z PChN wymaga leczenia przeciw nadciśnieniu i nie każdy pacjent z PChN ma cukrzycę, aczkolwiek są to często choroby współistniejące.”
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	„Podnoszenie świadomości przewlekłej choroby i programy screeningowe w kierunku wczesnego wykrywania PChN. Udostępnianie leczenia nefroprotekcijnego już na wczesnym etapie choroby w prosty sposób zarówno dla pacjenta jak i lekarza prowadzącego, bez ograniczeń którym trudno sprostać np. wspomniana wcześniej albuminuria jako kryterium refundacyjne.”
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	„Spowolnienie progresji choroby PChN i uniknięcie powikłań takich jak hospitalizacje, dializoterapie, przeszczep nerki, progresja chorób współistniejących.”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Konieczność oznaczania albuminurii i ACR jako kryterium refundacyjne. Parametr ten nie jest powszechnie dostępny i chętnie oznaczany. Co się stanie z pacjentami, którzy po włączeniu do leczenia ulegną poprawie i nie będą spełniali już kryteriów refundacyjnych? Czy dostęp do terapii otrzymają również pacjenci spełniający kryteria po przeszczepie nerek?”
Inne uwagi.	„Jako Ogólnopolskie Stowarzyszenie Moje Nerki (www.moje-nerki.pl) wspieramy pacjentów oraz ich bliskich, pomagamy im uporać się z przeciwnościami, jakie niesie konieczność leczenia zachowawczego, zmiany stylu życia czy dializ. Służymy im dobrym słowem, radą i pomocą w znajdowaniu rozwiązań ich problemów zdrowotnych, Oferujemy wiedzę, wsparcie i inspiracje na temat życia z chorobą nerek.”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. obecnie finansowane są w leczeniu PChN:

- Inhibitory konwertazy angiotensyny – produkty jednoskładnikowe i złożone (w ramach grupy limitowej 44.0);
- Antagoniści angiotensyny II – produkty jednoskładnikowe i złożone (w ramach grupy limitowej 45.0).

Należy zaznaczyć, iż w ramach Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. (tj. od 01.07.2022 r. do 31.10.2023 r.) refundowany był produkt leczniczy Forxiga (dapagliflozyna, DAPA) m.in. we wskazaniu:

- Przewlekła choroba 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.

W dokumencie „Obwieszczenie - podsumowanie i nowości”² opublikowanym wraz z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 października 2023 r. wskazano, że „Podmiot odpowiedzialny AstraZeneca AB nie złożył wniosków o kontynuację refundacji na kolejny okres obowiązywania ww. leku Forxiga we wszystkich dotychczas obowiązujących wskazaniach (cukrzyca, przewlekła niewydolność serca, przewlekła choroba nerek). Leki te będą mogły zostać ponownie objęte refundacją, gdy podmioty odpowiedzialne złożą wnioski spełniające wymogi ustawy o refundacji o czym zostały poinformowane przez Ministra Zdrowia. Trwające obecnie postępowania refundacyjne wobec leków Forxiga i Invokana, zainicjowane na skutek przedłożenia wniosków o których mowa powyżej, są aktualnie na zaawansowanym etapie procedowania.”

W oświadczeniu firmy AstraZeneca AB przesłanym redakcji www.rynekzdrowia.pl³ przedstawiono informację, iż „Firma jest w trakcie zaawansowanych rozmów z Ministerstwem Zdrowia, mających na celu przywrócenie dapagliflozyny na listę leków refundowanych od dnia 1 stycznia 2024 r.”

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (SoC) (+/- placebo celem zaślepienia ocenianej interwencji). W ramach podstawowej SoC zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym wskazać należy leczenie lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapię inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) przez co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazania do stosowania takiej terapii (oraz dodatkowo inne leczenie w zależności od chorób współistniejących i etiologii PChN). • dapagliflozyna (dodana do SoC). 	<p>„Analizując zakres wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny w porównaniu do stanu obecnego i wnioskowanego dla refundacji dapagliflozyny widocznym jest, że wciąż duża grupa pacjentów pozostaje bez dostępu do leczenia inhibitorami SGLT-2. Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych w chwili obecnej brak jest możliwości wykonywania rutynowo w POZ badania albuminurii i innych badań oceniających ilościowo białkomocz i albuminurię (Dębska-Ślizień 2023, Krajewska 2023), co utrudnia identyfikację chorych z białkomoczem/albuminurią w pomiarze ilościowym i poważnie ogranicza możliwości zgodnego z zakresem wskazania refundacyjnego (ACR ≥200 mg/g) rozpoczynania leczenia refundowaną flozyną. Jednocześnie, jak wskazują eksperci kliniczni (Adamczak 2023, Krajewska 2023) oraz wytyczne praktyki klinicznej (UKKA 2021) celowe jest rozpoczęcie leczenia inhibitorami SGLT-2 już na wczesnym etapie PChN, pacjentów z ACR ≥30 mg/mmol, co pozwala na spowolnienie progresji choroby i zmniejsza koszty leczenia. Praktyka kliniczna wśród pacjentów z brakiem dostępu do leczenia flozynami obejmuje podawanie leków rekomendowanych wytycznymi klinicznymi i finansowanych ze środków publicznych tj. ACEi/ARB ± innych leków np. statyn stosowanych wg wskazań klinicznych. Należy jednak zauważyć, że w praktyce klinicznej empagliflozyna będzie stosowana jako terapia dodana i nie zastąpi dotychczas stosowanej terapii standardowej (ACEi, ARB ani statyn/innych dodatkowych leków, w zależności od chorób współistniejących). Z uwagi na wnioskowane wskazanie refundacyjne empagliflozyny jako terapii dodanej do dotychczas stosowanego leczenia uznano, że odpowiednim, podstawowym komparatorem dla empagliflozyny we wskazanej grupie pacjentów jest kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (+/- placebo celem zaślepienia empagliflozyny w badaniach kontrolowanych).”</p> <p>„Odnosząc się do częściowej zbieżności populacji refundacyjnych dla chorych na PChN dla empagliflozyny i dapagliflozyny należy wskazać, że dapagliflozyna (dodana do SoC) stanowi właściwy, dodatkowy komparator w części wnioskowanej populacji docelowej.”</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Należy mieć na uwadze komentarz dot. finansowania dapagliflozyny przedstawiony w rozdz. 3.5 Refundowane technologie medyczne.</p>

² <https://www.gov.pl/attachment/077c7530-46a0-40cf-900f-76878cf32b17> [dostęp: 23.10.2023 r.]

³ <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Diabetologia/Wazne-leki-bez-refundacji-od-1-listopada-Zla-wiadomosc-dla-cukrzykow-i-sercowcow.251189.1016.html> [dostęp: 23.10.2023 r.]

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u osób dorosłych w populacji zgodnej ze złożonym wnioskiem o refundację, tj. u chorych:

- z szacowaną wielkością przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii; lub
- z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w oparciu o uwzględnione kryteria selekcji publikacji, w tym kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz <ul style="list-style-type: none"> • eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii; lub • eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w populacji dorosłych chorych z PChN.	<ul style="list-style-type: none"> • wiek < 18 r.ż.; • brak wymogu rozpoznania PChN w kryteriach włączenia do badania; • obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance; • pacjenci, u których już rozpoczęto leczenie nerkozastępcze z powodu schyłkowej niewydolności nerek (przewlekłe dializowani lub po przeszczepie nerki). 	Populacja zgodna z wnioskowaną.
Interwencja	Empagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (EMPA).	<ul style="list-style-type: none"> • empagliflozyna w innej dawce niż 10 mg dziennie; • brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie empagliflozyna; • stosowanie leków/terapii eksperymentalnych. 	Dawkowanie zgodne z ChPL Jardiance.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (SoC, ang. Standard of Care) +/- placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • brak kontynuacji SoC/istotna zmiana w zakresie SoC; • DAPA stosowana bez kontynuacji SoC/ z istotną zmianą w zakresie SoC; 	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora w podziale na subpopulacje przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Dapagliflozyna, stosowana doustnie w dawce 10 mg raz na dobę, jako terapia dodana do leczenia standardowego, opartego na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane (DAPA). <p>W związku z nieodnalezieniem wysokiej jakości badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję bezpośrednio z dapagliflozyną do przeglądu włączano także badania z randomizacją porównujące DAPA vs SoC, w celu przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator.</p>	<ul style="list-style-type: none"> lek z grupy inh bitorów SGLT2 lub SGLT1/2 w ramach SoC inny niż dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie; inny aktywny komparator niż dapagliflozyna w dawce 10 mg dziennie; stosowanie leków/terapii eksperymentalnych. 	
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$, $\geq 57\%$ (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek (< 10, < 15 ml/min/1,73 m²), zgon z przyczyn nerkowych; zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca; hospitalizacje, bez względu na przyczynę; zgony, bez względu na przyczynę; złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony; zastępcze punkty końcowe związane z czynnością nerek: wartości końcowe lub zmiany wartości eGFR, wartości końcowe lub zmiany nasilenia albuminurii (uACR) lub progresja albuminurii do wyższej kategorii wg KDIGO, wartości końcowe lub zmiany nasilenia białkomoczu (uPCR), wartości końcowe lub zmiany stężenia kreatyniny w surowicy; dna moczanowa; nowe rozpoznanie cukrzycy; wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy; konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (u chorych z cukrzycą); jakość życia. <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie); przerwanie leczenia; hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi; wartości końcowe lub zmiany w zakresie ocenianych w praktyce klinicznej parametrów klinicznych lub laboratoryjnych: masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, aktywność transaminaz wątrobowych, potas, sód, wapń, magnez, fosforany, hematokryt, hemoglobina, kwas moczowy, lipidogram, inne raportowane. 	<ul style="list-style-type: none"> farmakokinetyka lub farmakodynamika leku; parametry laboratoryjne oceniane w celach eksploracyjnych (nieoznaczane w praktyce klinicznej); jakość życia (QoL), oceniana narzędziami przeznaczonymi do oceny wpływu określonych chorób/stanów klinicznych na QoL, innych niż choroby nerek (np. kardiomiopatii, cukrzycy, nowotworów). 	<p>W kryteriach włączenia brano pod uwagę zarówno istotne klinicznie punkty końcowe jak i surogaty. Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w wytycznych klinicznych.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania pierwotne, których wyn ki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> ○ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne); ○ badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC lub DAPA+SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów); • Materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy. 	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowania wtórne; • badania przedkliniczne (w tym badania na zwierzętach, badania in vitro), opisy lub serie przypadków; badania prowadzone w celach innych niż ocena skuteczności lub bezpieczeństwa leczenia; wyniki ankiet, badania przekrojowe; • badania kliniczne z niewłaściwą grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej; • analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyn ków leczenia; • doniesienia konferencyjne. 	Brak uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez Wnioskodawcę nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęło ono również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań. Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa empagliflozyny, stosowanej w dawce 10 mg dziennie u chorych z rozpoznaniem PChN.

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej wymienionych poniżej:

- Medline (przez PubMed),
- Embase,
- The Cochrane Library,

z zastosowaniem deskryptorów i słów kluczowych, które służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania wyżej wymienionych baz informacji medycznej. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i zdarzenia niepożądane. Pozwoliło to uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (National Institutes of Health – clinicaltrials.gov; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu) oraz materiałów konferencyjnych z 5 ostatnich lat (American Society of Nephrology – Kidney Week, International Society of Nephrology – World Congress of Nephrology, European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association oraz National Kidney Foundation).

Jako datę ostatniego wyszukiwania w elektronicznych systemach baz danych podano: 14.08.2023 r.

Według deklaracji Wnioskodawcy, wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza do uzyskania konsensusu.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w wykorzystanych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone w sposób prawidłowy w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytycznych HTA Agencji z 2016 r. wraz z przeszukaniem innych baz informacji stanowiących uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) dla 2023 roku oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji, w tym zastosowano hasła dotyczące wnioskowanej interwencji i typu badań (badania RCT oraz PS).

Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 24.10.2023 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji, nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono 32 publikacje opisujące następujące cztery badania pierwotne:

- EMPA-KIDNEY (3 publikacje, EMPA vs placebo);
- EMPA-REG RENAL (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- EMPRA (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- DAPA-CKD (27 publikacji, DAPA vs placebo).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną terapii empagliflozyną 10 mg we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN. Autorzy analiz Wnioskodawcy dodatkowo uzyskali niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu (PChN), który włączono do analizy jako potencjalne źródło dodatkowych danych, niezawartych w odnalezionych publikacjach – raport przekazano także Agencji celem weryfikacji.

Dodatkowo do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego włączono badania wtórne:

- dwa przeglądy z metaanalizą sieciową (Lin 2022, Ameri 2022);
- dwa przeglądy z metaanalizą klasyczną (Qu 2021, Yip 2022);
- przegląd systematyczny bez metaanalizy (Garcia Sanchez 2022).

Jednakże obejmowały one wyniki dla inhibitorów SGLT2 ogółem, a nie wyłącznie dla ocenianej interwencji (EMPA).

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano skróconą charakterystykę głównego badania pierwotnego EMPA-KIDNEY włączonego do AKL Wnioskodawcy.

Tabela 13. Charakterystyka badania EMPA-KIDNEY włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EMPA-KIDNEY <i>Herrington 2023</i> NCT03594110 Źródło finansowania: Boehringer Ingelheim.	Typ badania: Randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe (241 ośrodków w 8 państwach), podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy. Zaślepienie: Tak, podwójne (pacjenci, personel medyczny, centralne potwierdzenie wybranych, ocenianych zdarzeń klinicznych przez zaślepionych klinicystów). Randomizacja: Tak, przy użyciu algorytmu przeprowadzona zgodnie z zasadą minimalizacji. Interwencja: Empagliflozyna w dawce 10 mg podawana doustnie raz na dobę (bez lub z posiłkiem), jako leczenie dodane do terapii standardowej (ang. Standard of Care, SoC) - (EMPA+SoC).	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 lat; • Dowody obecności PChN z ryzykiem progresji choroby nerek, na podstawie miejscowych wyników badań laboratoryjnych, zarejestrowanych ≥ 3 miesiące przed wizytą skriningową oraz na wizycie skriningowej: <ul style="list-style-type: none"> ○ eGFR (CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od ≥ 20 i < 45 ml/min/1,73 m², niezależnie od poziomu albuminurii lub ○ eGFR (CKD-EPI CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od ≥ 45 do < 90 ml/min/1,73 m² przy uACR ≥ 200 mg/g (lub uPCR ≥ 300 mg/g - protein:creatinine ratio); • Brak wskazań, jak również przeciwwskazań, do stosowania empagliflozyny (lub innego inhibitora SGLT2 lub inh bitora SGLT1/2) w opinii miejscowego badacza (przerwanie leczenia empagliflozyną lub innym inh bitorem SGLT2 lub inhibitorem SGLT1/2 w celu włączenia do badania było niedozwolone); 	Skuteczność <u>Pienwszorządowe punkty końcowe:</u> Progresja choroby nerek (SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do < 10 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych) lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (zgon CV) – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; określenie „trwały” (ang. sustained) rozumiano jako: uzyskany w dwóch kolejnych pomiarach podczas zaplanowanych wizyt

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>SoC stanowiła monoterapia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. pojedynczym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB).</p> <p>Pacjenci kwalifikowani do badania musieli być leczeni ACEi lub ARB w odpowiedniej dawce; możliwe było także włączenie do badania pacjentów nietolerujących leczenia ACEi/ARB, lub u których wspomniane leczenie nie jest wskazane, pod warunkiem udokumentowania przyczyny niestosowania takiego leczenia.</p> <p>Komparator: Placebo, podawana doustnie raz na dobę (bez lub z posiłkiem), jako leczenie dodane do terapii standardowej (PLC+SoC).</p> <p>Okres obserwacji: Mediana (IQR) 2,0 lata (1,5; 2,4).</p> <p>Hipoteza: Superiority.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie inh bitorem RAS we właściwej dawce, o ile takie leczenie nie jest nietolerowane lub niewskazane. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualne leczenie inh bitorem SGLT2 lub SGLT1/2; • Obecność cukrzycy typu 2 i uprzednio stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (zawał serca, dławica piersiowa, udar lub choroba naczyń obwodowych, w tym amputacja w obrębie kończyny dolnej), przy jednoczesnej wartości eGFR >60 ml/min/1,73 m² w momencie skriningu; • Leczenie ACEi i ARB stosowanymi w skojarzeniu (lub przyjmowanie inhibitora reniny w skojarzeniu z ACEi lub ARB); • Przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki od żywego dawcy; • Wielotorbielowatość nerek; • Przebyta lub zaplanowana operacja bariatryczna; • Kwasica ketonowa w ciągu 5 poprzedzających lat; • Objawowe niedociśnienie lub skurczowe ciśnienie krwi <90 lub >180 mmHg w momencie skriningu; • ALT lub AST >3 × GGN w momencie skriningu; • Nadwrażliwość na empagliflozynę lub inny inhibitor SGLT2; • Stosowanie jakiegokolwiek dożylnego immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualne leczenie prednizolonem w dawce >45 mg (lub równoważnikiem); • Stosowanie jakiegokolwiek produktu eksperymentalnego w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę skriningową; • Znane problemy z przestrzeganiem harmonogramu wizyt w ośrodku lub z przestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków; • Znany wywiad medyczny mogący ograniczać zdolność pacjenta do stosowania leków w badaniu w przewidzianym okresie trwania badania (np. poważna choroba dróg oddechowych; rozsiew nowotworu złośliwego w czasie ostatnich 4 lat, innego niż nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry; nie-dawny wywiad nadużywania alkoholu lub substancji psychoaktywnych); • Trwająca ciąża, laktacja lub zdolność do zajścia w ciążę, w przypadku niestosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji; • Cukrzyca typu 1; • Stwierdzenie podczas wizyty randomizacyjnej (≥1 z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> -nieprzestrzegania zaleceń leczenia stosowanego w fazie run-in; -niepodtrzymania zgody na poddanie się randomizacji i obserwacji trwającej przez ≥3 lata; -uznania pacjenta przez badacza za nienadającego się do randomizacji (np. z uwagi na niestabilizowane leczenie inhibitorem RAS lub obecność wskazań do stosowania empagliflozyny); -wystąpienia kwasicy ketonowej, zawału serca, udaru, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, hospitalizacji z powodu zakażenia dróg moczowych lub ostrej niewydolności nerek w fazie run-in. <p>Liczba pacjentów: EMPA+SoC: 3304 PLC+SoC: 3305</p>	<p>w okresie obserwacji (w odstępie ≥30 dni) lub podczas ostatniej zaplanowanej wizyty lub ostatniej wizyty poprzedzającej zgon (lub wycofanie zgody na udział w badaniu); dializoterapię uznawano za „przewlekłą” w przypadku jej trwania przez ≥90 dni.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u></p> <p><i>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; • Hospitalizacja, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń; • Zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; • Inne drugorzędowe punkty końcowe; • Progresa choroby nerek – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; • Zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia; • Zgon CV lub SNN – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia. <p>Bezpieczeństwo</p>

Tabela 14. Charakterystyka pacjentów w badaniu EMPA-KIDNEY [AKL Wnioskodawcy]

Charakterystyka populacji	Wiek, średnia (SD) [lata]	Płeć żeńska, n (%)	Rasa biała, n (%)	eGFR, średnia (SD) [ml/min/1,73 m ²]	uACR, mediana (IQR) [mg/g]	Cukrzyca, n (%)	Choroba CV, n (%)
EMPA (N = 3304)	63,9 (13,9)	1097 (33,2%)	1939 (58,7%)	37,4 (14,5)	331 (46; 1061)	1525 (46,2%)	861 (26,1%)
Placebo (N = 3305)	63,8 (13,9)	1095 (33,1%)	1920 (58,1%)	37,3 (14,4)	327 (54; 1074)	1515 (45,8%)	904 (27,4%)

Wnioskodawca wskazuje, że „wyjściowe różnice między grupami (SoC+EMPA i SoC+placebo) były dobrze zrównoważone pod względem wszystkich analizowanych charakterystyk wyjściowych – demograficznych, klinicznych, jak również farmakoterapii stosowanych wyjściowo u pacjentów”. Analitycy Agencji przychylają się do powyższego stwierdzenia, spójna charakterystyka badanych grup wskazuje na prawidłowo przeprowadzony proces randomizacji.

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do analizy uwzględniając poprawne zastosowanie randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz zawarcie opisu utraty pacjentów z badań. Oceny dokonano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Przeprowadzono także ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego za pomocą narzędzia Risk of Bias (ROB2) według wytycznych zamieszczonych w Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Obok oceny wiarygodności wewnętrznej Wnioskodawca analizował także wiarygodność zewnętrzną.

Badania EMPA-KIDNEY i EMPA-REG RENAL uzyskały 5 punktów w skali Jadad, co oznacza, że są to badania najwyższej jakości według kryteriów tej skali. W przypadku badania EMPRA nie opisano szczegółowo procesu randomizacji oraz zaślepienia stosowanej interwencji, co skutkowało przyznaniem przez Wnioskodawcę 3/5 punktów w skali Jadad.

Wnioskodawca przeprowadził szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia ROB2. Badania EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL i DAPA-CKD uzyskały wynik niskiego ryzyka wystąpienia błędu systematycznego ogółem we wszystkich uwzględnionych w tej ocenie najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa. Z kolei badanie EMPRA uzyskało wynik średniego ryzyka wystąpienia błędu systematycznego ogółem, z uwagi na zastrzeżenia w stosunku do przeprowadzonej randomizacji (wynikające z braku szczegółowego opisu jej procesu) oraz punktu dotyczącego odstępstw od zaplanowanej interwencji.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych Wnioskodawca przeprowadził za pomocą skali AMSTAR 2. Wyniki istotne z perspektywy analizowanego problemu decyzyjnego ze względu na zaistniałe ograniczenia pozostałych prac Wnioskodawca zaprezentował szczegółowo jedynie dla przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Lin 2022. W związku ze stwierdzeniem więcej niż jednego krytycznego ograniczenia w analizowanym przeglądzie systematycznym otrzymał on krytycznie niską ocenę wiarygodności.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Szczegóły oceny jakości badań włączonych do przeglądu przedstawiono w AKL Wnioskodawcy.

Ograniczenia odnalezionych badań zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

Ograniczenia badania EMPA-KIDNEY

- „Liczba zdarzeń sercowo-naczyniowych, jaka wystąpiła w badaniu, była niższa od oczekiwanej (wg informacji podanej w publikacji Herrington 2023), co spowodowało zmniejszenie mocy statystycznej w ocenie różnic pomiędzy grupami w zakresie drugo- i trzeciorzędowych punktów końcowych obejmujących zdarzenia sercowo-naczyniowe. Niemniej obserwowany w badaniu kierunek różnic był spójny z wynikami metaanalizy dużych badań z randomizacją, oceniającej wpływ inhibitorów SGLT2 na wyniki nerkowe u chorych na cukrzycę (NDPHRSG 2022), w której wykazano, w przypadku dodania do standardu leczenia leku z tej grupy, redukcję ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 14% względem placebo (w badaniu EMPA-KIDNEY: o 16%) oraz redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 23% (w badaniu EMPA-KIDNEY o 16%).”

- „Badanie, z uwagi na wysoką skuteczność wykazaną w analizie śródkresowej, zostało przerwane wcześniej, co mogło spowodować zmniejszenie mocy oceny niektórych punktów końcowych (drugo- i trzeciorzędowych, eksploracyjnych), a także ocenę wyniku pierwszorzędownego w podgrupach z mniej zaawansowaną chorobą nerek (np. z uACR <30 mg/g) – z uwagi na zbyt niską liczbę zdarzeń. Dane z pogłębionej analizy podgrup, przeprowadzonej z wykorzystaniem wyników jeszcze nieopublikowanych, wskazują jednak, że w podgrupach z mniej nasiloną albuminurią, w tym u chorych z normoalbuminurią (uACR <30 mg/g), oceniane leczenie empagliflozyną także związane jest z istotnymi klinicznie korzyściami: [redacted], spowolnieniem ubytku eGFR [redacted]

- „Wyniki oceny jakości życia były dostępne wyłącznie w postaci danych niepublikowanych, niemniej Zleceniodawca analizy udostępnił pełen raport z badania klinicznego, dzięki czemu możliwa jest pełna weryfikacja wyekstrahowanych danych pierwotnych.” [redacted]

- „Raportowanie niektórych punktów końcowych w publikacji Herrington 2023 było inne niż w protokole: w analizie bezpieczeństwa zaplanowano m.in. ocenę zmian masy ciała i ciśnienia krwi względem wartości wyjściowych, jednak w publikacji podano średnie wartości „końcowe” (zamiast zmian). Wspomniane ograniczenia nie dotyczyły jednak kluczowych wyników (w tym pierwszorzędownego punktu końcowego), które były analizowane i raportowane zgodnie z protokołem i planem analizy statystycznej, wobec czego nie wpływają na wnioski z analizy klinicznej.”
- „Ograniczeniami zewnętrznej wiarygodności RCT EMPA-KIDNEY, w odniesieniu do planowanego stosowania leku w polskiej populacji pacjentów, zgodnie z przedmiotowym wnioskiem o refundację, są:
 - niewłączenie do badania pacjentów z wartością eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i uACR od 30 do <200 mg/g (spełniających kryteria wnioskowanego wskazania) – populacja badania obejmowała innych chorych z umiarkowanie zwiększonym lub dużym ryzykiem progresji PChN wg KDIGO, ponadto w analizie klinicznej przedstawiono inne dowody naukowe dotyczące efektywności empagliflozyny w tej podgrupie pacjentów;
 - niższy odsetek pacjentów rasy białej, niż w oczekiwany polskiej populacji chorych (60% próby) [redacted]

Ograniczenia pozostałych badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdziale 14 AKL Wnioskodawcy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR ≥ 45 ml/min/1,73 m² do <90 ml/min/1,73 m² i albuminurią (wyrażoną stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 30 do < 200 mg/g). Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2. „Ocena analityków Agencji” niniejszej AWA.

Jednym z kryteriów wykluczenia z udziału w badaniu EMPA-KIDNEY była: obecność cukrzycy typu 2 i uprzednio stwierdzonej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (zawał serca, dławica piersiowa, udar lub choroba naczyń obwodowych, w tym amputacja w obrębie kończyny dolnej), przy jednoczesnej wartości eGFR >60 ml/min/1,73 m² w momencie skriningu. W rzeczywistej praktyce pacjenci ci będą mogli rozpocząć terapię empagliflozyną w ramach wnioskowanej populacji.

Brak jest podstaw do wnioskowania na temat wpływu ww. czynników na rzeczywiste wyniki zdrowotne pacjentów, którzy rozpoczynaliby terapię za pomocą empagliflozyny w PChN w ramach wnioskowanego wskazania.

- W celu uwzględnienia w ocenie korzyści złożonych punktów końcowych konieczne jest, aby ich składowe elementy były jednocześnie istotne dla pacjenta oraz miały zbliżone nasilenie. Ponadto wszystkie poszczególne elementy złożonych punktów końcowych należy zdefiniować osobno jako drugorzędowe punkty końcowe i raportować je w wynikach pierwotnej analizy.

W badaniu EMPA-KIDNEY pierwszorzędnym punktem końcowym był złożony punkt końcowy (progresja choroby nerek - zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek: rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki, trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwały spadek eGFR o \geq 40%, zgon z przyczyn nerkowych albo zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych). Interpretując wyniki analizy należy mieć na uwadze różnicę między poszczególnymi składowymi punktu końcowego i ich znaczenia dla pacjentów.

Brak jest wyników wskazujących ilu pacjentów rozpoczęło przewlekłą dializoterapię, a u ilu dokonano przeszczepienia nerki. Podano jedynie wynik łączny dla obu ww. punktów końcowych. Dodatkowo warto wskazać, iż nasilenie progresji choroby nerek oraz zgonów z przyczyn sercowo naczyniowych było różne w badaniu (11,6% vs 1,8% w ramieniu EMPA oraz 15,2% vs 2,1% w ramieniu placebo).

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej.

Wnioskodawca w analizie cech dychotomicznych dokonywał obliczeń metodą Mantela-Haenszela ryzyka względnego (RR; ang. Relative Risk) lub korzyści względnej (RB; ang. Relative Benefit), a także parametru bezwzględnego – różnicy ryzyka (RD; ang. Risk Difference). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, Wnioskodawca przedstawiał również parametry NNT/NNH (ang. Number Needed to Treat / Harm), oznaczające liczbę pacjentów leczonych, na którą uzyskiwany jest jeden dodatkowy efekt zdrowotny – korzystny lub niekorzystny. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe było wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD; ang. Mean Difference). Dane typu czas do zdarzenia oceniano za pomocą hazardu względnego (HR; ang. Hazard Ratio), ekstrahowanego z publikacji źródłowych (brak możliwości oszacowania tego parametru w analizie własnej przy braku danych indywidualnych pacjentów).

Wnioskodawca wykonywał metaanalizę wyników, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) Wnioskodawca wykonywał obliczenia metodą efektów zmiennych. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz Wnioskodawca wykonał za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.4 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych Cochrane Collaboration (Higgins 2022).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy Wnioskodawca dodawał liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne.

Porównanie pośrednie z dapagliflozyną Wnioskodawca przeprowadził metodą Buchera. Metoda ta umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategię A z C oraz B z C. W obliczeniach przyjęto, że jeżeli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A \text{ vs } C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B \text{ vs } C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A \text{ vs } C} / HR_{B \text{ vs } C}$. Błąd standardowy i w dalszej kolejności przedziały ufności obliczono przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A \text{ vs } C}$ i $HR_{B \text{ vs } C}$.

Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:

- „Odnaleziono 3 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB, bez udziału inhibitora SGLT2i (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL, EMPRA). Z uwagi na istotne różnice pomiędzy odnalezionymi badaniami nie było jednak możliwe przeprowadzenie ilościowej metaanalizy wyników dla zwiększenia mocy statystycznej analiz. Niemniej uznane za najważniejszy dowód naukowy badanie EMPA-KIDNEY stanowiło dużą (N = 6609), wielośrodkową próbę z podwójnym zaślepieniem i okresem obserwacji odpowiednim do oceny istotnych klinicznie punktów końcowych. Badanie to stanowi wystarczającą, adekwatną podstawę wnioskowania o efektach empagliflozyny w porównaniu z SoC.”
- „Nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z drugim komparatorem – dapagliflozyną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.”

Wskazane przez Wnioskodawcę ograniczenia porównania pośredniego szczegółowo przedstawiono w rozdziale 14 AKL Wnioskodawcy.

- „Populacja żadnego ze zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających empagliflozynę, w tym kluczowego badania EMPA-KIDNEY, nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia wnioskowanym dla produktu leczniczego Jardiance w PChN – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej analizy. Kryteria włączenia do badania EMPA-KIDNEY były jednak bardzo zbliżone do kryteriów wnioskowanego wskazania. Podgrupa pacjentów spełniających kryteria wnioskowanego wskazania niereprezentowana w badaniu EMPA-KIDNEY, tj. chorzy z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m² i mikroalbuminurią (uACR od 30 do <200 mg/g), charakteryzuje się umiarkowanie zwiększonym lub dużym ryzykiem progresji choroby nerek wg KDIGO. Inne podgrupy o tak określonym ryzyku progresji były częściowo kwalifikowane do badania, omawiana subpopulacja nie stanowi zatem podgrupy o rokowaniu znacząco odmiennym od chorych uwzględnionych w badaniu EMPA-KIDNEY. Opisane, nieznaczące poszerzenie wnioskowanej populacji poza populację badania wynika z ograniczeń możliwości ilościowego oznaczania albuminurii w rzeczywistej praktyce klinicznej, w warunkach polskiego systemu opieki zdrowotnej. Jak wskazują opublikowane opinie polskich ekspertów klinicznych, warunkiem rzeczywistego udostępnienia inhibitorów SGLT2 u pacjentów z PChN jest dopuszczenie możliwości stosowania tych leków na podstawie dodatniego wyniku jakościowego oznaczenia białkomoczu testem paskowym, zgodnie z zaleceniami KDIGO. Ponadto w analizie klinicznej uwzględniono dodatkowe dane z podgrup dużych badań klinicznych o szerszej populacji (EMPA-REG OUTCOME i programu klinicznego EMPEROR) dostarczające mocnych dowodów wspierających wnioski o korzyściach wynikających z silnego wpływu nefroprotekcyjnego wnioskowanej terapii w całej wnioskowanej populacji chorych z PChN, także u pacjentów, w przypadku których nieznacznemu do umiarkowanego ubytkowi eGFR towarzyszy jeszcze nieznacznie lub umiarkowanie zwiększona albuminuria.”

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji wybrane wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa badania EMPA-KINDEY oraz wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla empagliflozyny vs dapagliflozyna, jako terapii dodanych do leczenia standardowego.

Szczegółowe opisy wyników z włączonych do analizy badań zostały przedstawione w AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badanie EMPA-KIDNEY

Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – pierwszorzędowy punkt końcowy

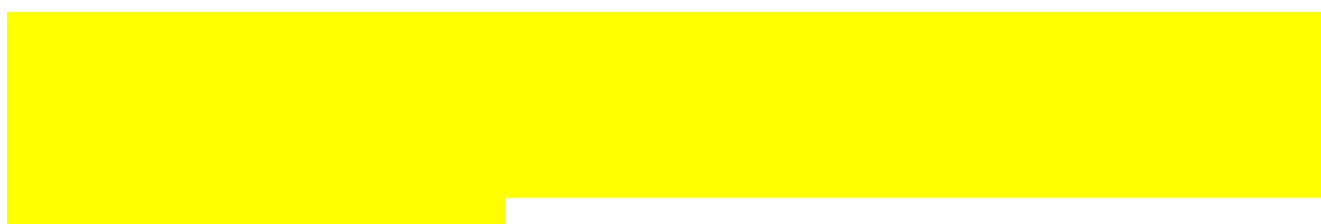
Pierwszorzędowym punktem końcowym badania EMPA-KIDNEY był złożony punkt końcowy analizowany jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek - zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m², trwały spadek eGFR o ≥40%, zgon z przyczyn nerkowych lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

W okresie obserwacji o medianie 2 lat leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia I-rzędowego punktu końcowego tj. progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 28% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 13,1% vs 16,9%; HR=0,72 [95% CI: 0,64; 0,82], p < 0,001.

Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego, złożonego I-rzędowego punktu końcowego – zmniejszenie częstości w grupie EMPA w porównaniu do grupy placebo obserwowano zarówno w zakresie progresji choroby nerek jak i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Niemniej korzystny wpływ leczenia empagliflozyną był silniej zaznaczony w odniesieniu do redukcji ryzyka progresji choroby nerek – redukcja ryzyka istotna statystycznie o 29% względem grupy kontrolnej, 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], [redacted]. Redukcja ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 16%) w grupie EMPA vs placebo nie była statystycznie istotna 1,8% vs 2,1%; HR=0,84 [95% CI: 0,60; 1,19], [redacted], przy czym zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiło mniej niż zdarzeń progresji choroby nerek, co ograniczyło moc statystycznej weryfikacji istotności tej różnicy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	432 (13,1%)	6,85	558 (16,9%)	8,96	0,72 (0,64; 0,82) [redacted]
Składowe złożonego punktu końcowego					
Progresja choroby nerek	384 (11,6%)	6,09	504 (15,2%)	8,09	0,71 (0,62; 0,81) p < 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19) [redacted]



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

Analiza w podgrupach wg eGFR i UACR

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie wielkości wyjściowego ubytku eGFR. Korzyść z ocenianego leczenia była widoczna zarówno u pacjentów z nieznacznym do umiarkowanego (≥ 45 ml/min/1,73 m²; HR=0,64), umiarkowanym do znacznego (≥ 30 do < 45 ml/min/1,73 m²; HR=0,78), jak i znacznym (< 30 ml/min/1,73 m²; HR=0,73) zmniejszeniem eGFR.

Analiza w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowej wartości wskaźnika uACR wskazywała na możliwość uzyskiwania większej korzyści z leczenia empagliflozyną wśród chorych z bardziej nasiloną albuminurią: największą korzyść (HR=0,67) obserwowano u chorych z uACR > 300 mg/g, mniejszą (HR=0,91) – w podgrupie z uACR w zakresie 30–300 mg/g, natomiast w podgrupie z uACR < 30 mg/g wartość HR wskazywała na brak efektu (HR=1,01). Jednocześnie w podgrupie z najmniej nasiloną albuminurią (uACR < 30 mg/g) wystąpiła najmniejsza liczba ocenianych zdarzeń, co utrudnia miarodajną ocenę wpływu empagliflozyny na analizowany punkt końcowy w tej podgrupie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w podgrupach wg wyjściowych wartości eGFR i uACR [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Populacja	EMPA n/N (%)	placebo n/N (%)	HR (95% CI)	
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	432 / 3304 (13,1%)	558 / 3305 (16,9%)	0,72 (0,64; 0,82)	
Wartość eGFR [ml/min/1,73 m²]				
Analiza zaplanowana	< 30	247 / 1131 (21,8%)	317 / 1151 (27,5%)	0,73 (0,62; 0,86)
	≥ 30 do < 45	140 / 1467 (9,5%)	175 / 1461 (12,0%)	0,78 (0,62; 0,97)
	≥ 45	45 / 706 (6,4%)	66 / 693 (9,5%)	0,64 (0,44; 0,93)
Wartość uACR [mg/g]				
Analiza zaplanowana	< 30	42 / 665 (6,3%)	42 / 663 (6,3%)	1,01 (0,66; 1,55)
	≥ 30 do ≤ 300	67 / 927 (7,2%)	78 / 937 (8,3%)	0,91 (0,65; 1,26)
	> 300	323 / 1712 (18,9%)	438 / 1705 (25,7%)	0,67 (0,58; 0,78)

Analiza w pozostałych podgrupach

Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej. Wielkość korzyści

z zastosowania empagliflozyny była także zbliżona w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków.

Wartości HR sugerujące brak efektu empagliflozyny odnotowano w podgrupie chorych ze współistniejącą niewydolnością serca (HR=1,00) oraz pacjentów z kategorią ryzyka wg KDIGO niską, umiarkowaną lub wysoką (HR=1,13). Pierwsza z wymienionych podgrup (pacjenci z niewydolnością serca) miała małą liczebność – ok. 10% badanej próby, a w drugiej (niskie/umiarkowane/wysokie ryzyko wg KDIGO) rzadko występowały oceniane zdarzenia (u ok. 5% pacjentów w obu porównywanych grupach), wobec czego w tych podgrupach jednoznaczna ocena efektu EMPA w odniesieniu do rozpatrywanego punktu końcowego nie była możliwa.

Szczegóły dla podgrup dotyczących wcześniejszych/współistniejących chorób i ryzyka progresji PChN przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w pozostałych podgrupach [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Populacja	EMPA n/N (%)	placebo n/N (%)	HR (95% CI)
Wszyscy pacjenci (populacja ITT)	432 / 3304 (13,1%)	558 / 3305 (16,9%)	0,72 (0,64; 0,82)
Wcześniejsze / współistniejące choroby			
Cukrzyca			
Tak	218 / 1525 (14,3%)	306 / 1515 (20,2%)	0,64 (0,54; 0,77)
Nie	214 / 1779 (12,0%)	252 / 1790 (14,1%)	0,82 (0,68; 0,99)
Choroba sercowo-naczyniowa			
Tak	122 / 861 (14,2%)	170 / 904 (18,8%)	0,73 (0,58; 0,92)
Nie	310 / 2443 (12,7%)	388 / 2401 (16,2%)	0,73 (0,63; 0,85)
Niewydolność serca			
Tak	50 / 324 (15,4%)	50 / 334 (15,0%)	1,00 (0,67; 1,47)
Nie	382 / 2979 (12,8%)	508 / 2970 (17,1%)	0,70 (0,61; 0,80)
Choroba naczyń obwodowych			
Tak	41 / 244 (16,8%)	46 / 226 (20,4%)	0,77 (0,51; 1,18)
Nie	391 / 3060 (12,8%)	512 / 3079 (16,6%)	0,72 (0,63; 0,82)
Przyczyna choroby nerek			
Cukrzycowa choroba nerek	161 / 1032 (15,6%)	223 / 1025 (21,8%)	0,65 (0,53; 0,80)
Choroba nadciśnieniowa lub naczyniowo-nerkowa	82 / 706 (11,6%)	96 / 739 (13,0%)	0,82 (0,61; 1,11)
Choroba kłębuszków nerkowych	117 / 853 (13,7%)	142 / 816 (17,4%)	0,77 (0,60; 0,98)
Inna/nieznana	72 / 713 (10,1%)	97 / 725 (13,4%)	0,73 (0,54; 1,00)
Ryzyko progresji PChN			
Kategoria ryzyka wg KDIGO – ryzyko następstw klinicznych choroby nerek			
Niskie, umiarkowane lub wysokie	44 / 839 (5,2%)	41 / 833 (4,9%)	1,13 (0,74; 1,72)
Bardzo wysokie	388 / 2465 (15,7%)	517 / 2472 (20,9%)	0,69 (0,61; 0,79)

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpiły u niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach badania EMPA-KIDNEY – 4,0% vs 4,6% odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną o 16% względem grupy kontrolnej nie było istotne statystycznie: HR=0,84 [95% CI: 0,67; 1,07], p=0,15.

Kierunek obserwowanej różnicy był spójny w odniesieniu do obu składowych opisanego złożonego punktu końcowego. Pacjenci w grupie EMPA rzadziej doświadczali zarówno hospitalizacji z powodu niewydolności serca (o 20%), jak i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (o 16%) w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo.

Niemniej niewielkie odsetki chorych z ocenianymi zdarzeniami (odpowiednio 2,7% vs 3,2% i 1,8% vs 2,1%) ograniczyły możliwość statystycznego potwierdzenia opisywanych różnic.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	131 (4,0%)	2,04	152 (4,6%)	2,37	0,84 (0,67; 1,07) p=0,15
Składowe złożonego punktu końcowego					
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	88 (2,7%)	■	107 (3,2%)	■	0,80 (0,60; 1,06) ■
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19) ■

Hospitalizacja bez względu na przyczynę

Czas do pierwszej lub kolejnych hospitalizacji

Stosowanie empagliflozyny jako leczenia dodanego do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie (p=0,003) zmniejszeniem ryzyka pierwszej jak i kolejnych hospitalizacji bez względu na ich przyczynę o 14% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/ 100 pacjento-lat; HR=0,86 [95% CI: 0,78; 0,95], p=0,003. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Czas do pierwszej i kolejnych hospitalizacji w populacji ITT [EM-PA-KIDNEY: Herrington 2023]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	n zdarzeń	n zdarzeń/ 100 p-y	
Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)	1611	24,8	1895	29,2	0,86 (0,78; 0,95) p=0,003

Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Czas do pierwszej hospitalizacji

Co najmniej jedna hospitalizacja wystąpiła u 29,1% pacjentów leczonych empagliflozyną i u 31,3% chorych przyjmujących placebo. U chorych leczonych empagliflozyną ryzyko wystąpienia co najmniej jednej hospitalizacji

■ Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas do pierwszej hospitalizacji w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Hospitalizacja, bez względu na przyczynę (pierwsza)*	960 (29,1%)	■	1035 (31,3%)	■	■

Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Zgon bez względu na przyczynę

W badaniu odnotowano zgony niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach 4,5% vs 5,1% odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane liczbowe zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną o 13% względem grupy kontrolnej nie było istotne

statystycznie: HR=0,87 [95% CI: 0,70; 1,08], p=0,21. Niewielkie odsetki chorych ograniczyły możliwość statystycznego potwierdzenia opisywanej różnicy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Zgon bez względu na przyczynę w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	
Zgon bez względu na przyczynę	148 (4,5%)	2,28	167 (5,1%)	2,58	0,87 (0,70; 1,08) p=0,21

Zgon według przyczyny

W badaniu EMPA-KIDNEY nie wykazano istotnych statystycznie różnic w żadnej z analizowanych kategorii zgonów zgrupowanych wg przyczyny.

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych stwierdzono u odpowiednio 1,8% i 2,1% pacjentów w grupie EMPA i grupie kontrolnej: HR=0,84 [95% CI: 0,60; 1,19]. Częstość zgonów z przyczyn wieńcowych, innych przyczyn kardiologicznych, udarów, innych przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z przyczyn przypuszczalnie sercowo-naczyniowych była w obu grupach zbliżona.

Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe wystąpił u odpowiednio 2,7% vs 3,0% pacjentów w grupie EMPA i grupie kontrolnej: HR=0,89 [95% CI: 0,67; 1,18]. Częstość zgonów z powodu choroby nerek, zakażenia, nowotworu złośliwego, innych przyczyn medycznych oraz z przyczyn niemedycznych była w obu grupach zbliżona. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Zgon według przyczyny w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Kategoria / przyczyna zgonu	EMPA (N=3304)	placebo (N=3305)	HR (95% CI)
Zgony ogółem	148 (4,5%)	167 (5,1%)	0,87 (0,70; 1,08)
Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych			
Sercowo-naczyniowe (ogółem)	59 (1,8%)	69 (2,1%)	0,84 (0,60; 1,19)
Wieńcowe	13 (0,4%)	12 (0,4%)	1,07 (0,49; 2,35)
Inne kardiologiczne	25 (0,8%)	34 (1,0%)	0,73 (0,44; 1,22)
Udar	9 (0,3%)	6 (0,2%)	1,43 (0,51; 4,03)
Inne sercowo-naczyniowe	2 (0,1%)	6 (0,2%)	0,30 (0,06; 1,53)
Przypuszczalnie sercowo-naczyniowe	10 (0,3%)	11 (0,3%)	0,87 (0,37; 2,06)
Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe			
Inne niż sercowo-naczyniowe (ogółem)	89 (2,7%)	98 (3,0%)	0,89 (0,67; 1,18)
Choroba nerek	4 (0,1%)	4 (0,1%)	0,90 (0,22; 3,66)
Zakażenie	36 (1,1%)	47 (1,4%)	0,75 (0,48; 1,16)
Nowotwór złośliwy	28 (0,8%)	24 (0,7%)	1,14 (0,66; 1,96)
Inne przyczyny medyczne	14 (0,4%)	17 (0,5%)	0,81 (0,40; 1,64)
Inne przyczyny niemedyczne	7 (0,2%)	6 (0,2%)	1,18 (0,39; 3,52)

Progresja choroby nerek

W badaniu oceniono ryzyko progresji choroby nerek zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy – czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych. Analizę statystyczną przeprowadzono odrębnie dla każdej z wymienionych składowych, jak również dla wariantu definicji progresji choroby nerek nieuwzględniającej komponenty spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$. W badaniu leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby nerek o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], .

Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego złożonego punktu końcowego. Pacjenci leczeni empagliflozyną byli istotnie mniej narażeni na ryzyko wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek (rzadziej wymagali rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego) – o 33% względem grupy kontrolnej: 3,3% vs 4,8%; HR=0,67 [95% CI: 0,52; 0,85], [redacted]. Istotnie rzadziej w grupie EMPA odnotowywano trwały spadek wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m² (redukcja ryzyka o 31% względem grupy kontrolnej: 3,5% vs 5,1%; HR=0,69 [95% CI: 0,54; 0,87], [redacted]) oraz trwały spadek wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej (redukcja ryzyka o 30% względem grupy kontrolnej: 10,9% vs 14,3%; HR=0,70 [95% CI: 0,61; 0,81], [redacted]). Z kolei zgon z przyczyn nerkowych wystąpił tylko u 4 pacjentów w grupie EMPA i 4 pacjentów w grupie kontrolnej, a wynik porównania grup nie był istotny statystycznie: 0,1% vs 0,1%; HR=0,90 [95% CI: 0,22; 3,66], p ≥ 0,05.

Modyfikacja definicji progresji choroby nerek poprzez uwzględnienie składowych schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej) nie zmieniała wniosków z przedstawionej oceny. Ryzyko tak zdefiniowanej progresji choroby nerek było zmniejszone w grupie EMPA o 31% względem placebo, a wynik był istotny statystycznie: 4,8% vs 6,7%; HR=0,69 [95% CI: 0,56; 0,85], [redacted].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Progresja choroby nerek w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Złożony punkt końcowy					
Progresja choroby nerek (schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² lub trwały spadek eGFR o ≥40% lub zgon z przyczyn nerkowych)	384 (11,6%)	6,09	504 (15,2%)	8,09	0,71 (0,62; 0,81)
Składowe złożonego punktu końcowego					
Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)	108 (3,3%)	[redacted]	158 (4,8%)	[redacted]	0,67 (0,52; 0,85)
Trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ²	116 (3,5%)	[redacted]	167 (5,1%)	[redacted]	0,69 (0,54; 0,87)
Trwały spadek wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej	359 (10,9%)	[redacted]	474 (14,3%)	[redacted]	0,70 (0,61; 0,81)
Zgon z przyczyn nerkowych	4 (0,1%)	[redacted]	4 (0,1%)	[redacted]	0,90 (0,22; 3,66) p ≥ 0,05*
Warianty złożonego punktu końcowego (ocena wg alternatywnych definicji)					
Schyłkowa niewydolność nerek, trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m ² lub zgon z przyczyn nerkowych	158 (4,8%)	[redacted]	221 (6,7%)	[redacted]	0,69 (0,56; 0,85)

* Dokładna wartość p nieznaną (brak danych w publikacji źródłowej).

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W badaniu odnotowano zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych niewielkiej liczby pacjentów w obu porównywanych grupach badania EMPA-KIDNEY 1,8% vs 2,1% odpowiednio w grupach EMPA i placebo. Obserwowane zmniejszenie ryzyka wystąpienia ocenianego punktu końcowego u pacjentów leczonych empagliflozyną o 16% względem grupy kontrolnej nie było istotne statystycznie: HR=0,84 [95% CI: 0,60; 1,19], [redacted]. Niewielkie odsetki chorych ograniczyły możliwość statystycznego potwierdzenia opisywanej różnicy. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19)

Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W badaniu EMPA-KIDNEY schyłkową niewydolność nerek definiowano jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki. Leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 27% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 4,9% vs 6,6%; HR=0,73 [95% CI: 0,59; 0,89], [redacted].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	163 (4,9%)	2,54	217 (6,6%)	3,40	0,73 (0,59; 0,89)

Schyłkowa niewydolność nerek

W badaniu EMPA-KIDNEY schyłkową niewydolność nerek definiowano jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki. Poniższy punkt końcowy analizowano jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia. Leczenie empagliflozyną dodane do leczenia standardowego związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka progresji choroby nerek do schyłkowej niewydolności nerek o 33% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 3,3% vs 4,8%; HR=0,67 [95% CI: 0,52; 0,85], [redacted].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Schyłkowa niewydolność nerek w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)	108 (3,3%)	[redacted]	158 (4,8%)	[redacted]	0,67 (0,52; 0,85)

Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon

W badaniu EMPA-KIDNEY schyłkową niewydolność nerek definiowano jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki. W grupie pacjentów leczonych empagliflozyną odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu o 20% w porównaniu z grupą kontrolną 7,4% vs 9,0%; HR=0,80 [95% CI: 0,67; 0,94], [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Schyłkowa niewydolność nerek lub zgon	245 (7,4%)		299 (9,0%)		0,80 (0,67; 0,94)

Progresja choroby nerek lub zgon

Progresję choroby nerek zdefiniowano jako wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych. W grupie pacjentów leczonych empagliflozyną odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji choroby nerek lub zgonu o 25% w porównaniu z grupą kontrolną 15,1% vs 18,9%; HR=0,75 [95% CI: 0,67; 0,84], [redacted].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Progresja choroby nerek lub zgon w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Progresja choroby nerek lub zgon	498 (15,1%)		625 (18,9%)		0,75 (0,67; 0,84)

Zmiana wartości eGFR

W grupie kontrolnej stosującej placebo dodane do leczenia standardowego obserwowano stały spadek wartości eGFR w trakcie trwania badania. Natomiast w grupie leczonej empagliflozyną dodaną do leczenia standardowego odnotowano początkowy ostry ubytek wartości eGFR po rozpoczęciu leczenia, a następnie spowolnienie spadku tego parametru w stosunku do ubytku początkowego oraz grupy kontrolnej.

Ogółem w całym okresie obserwacji odnotowano średnioroczny spadek eGFR (total slope) o 2,16 ml/min/1,73 m² w grupie leczonej empagliflozyną i o 2,92 ml/min/1,73 m² w grupie kontrolnej. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami o wielkości MD=0,75 [95% CI: 0,54; 0,96] ml/min/1,73 m²/rok na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie ([redacted]).

W odniesieniu do spadku eGFR w trakcie leczenia od momentu ukończenia 2 miesięcy leczenia empagliflozyną/placebo (long-term slope) średnioroczny spadek wartości eGFR wynosił 1,37 ml/min/1,73 m² u leczonych empagliflozyną i 2,75 ml/min/1,73 m² w grupie przyjmującej placebo. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami, o wielkości MD=1,37 [95% CI: 1,16; 1,59] ml/min/1,73 m²/rok na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie ([redacted]).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Średnioroczna zmiana wartości eGFR w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	Średnia zmiana (SD)*		MD (95% CI)
	EMPA (N=3304)	placebo (N=3305)	
Średnioroczna zmiana wartości eGFR – całkowita, tj. od wartości wyjściowej do końcowej wizyty w okresie obserwacji (total slope) [ml/min/1,73 m ² /rok]	-2,16 (4,60)	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)
Średnioroczna zmiana wartości eGFR – w leczeniu przewlekłym, tj. od ukończenia 2. miesiąca leczenia/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji (long-term/chronic slope) [ml/min/1,73 m ² /rok]	-1,37 (4,60)	-2,75 (4,60)	1,37 (1,16; 1,59)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Albuminuria

Nasilenie albuminurii (uACR)

Ocenę wskaźnika albuminurii w okresie obserwacji w postaci stosunku stężenia albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) w grupach badania EMPA-KIDNEY predefiniowano w protokole badania jako punkt końcowy biochemicznej oceny skuteczności analizowanej terapii. Średnia geometryczna wartości uACR w okresie obserwacji wynosiła 202 mg/g w grupie leczonej empagliflozyną i 250 mg/g w grupie kontrolnej, czyli była o 19% niższa u leczonych empagliflozyną. Różnica na korzyść empagliflozyny (MD = -19% [95% CI: -23%; -15%], $p < 0,05$) była istotna statystycznie.

Przyjmując za zmianę istotną klinicznie różnicę średnich geometrycznych uACR o >30% opisana wyżej różnica pomiędzy grupami nie spełnia kryterium poprawy istotnej klinicznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Średnia geometryczna wartości uACR w okresie obserwacji w populacji pacjentów poddanych randomizacji z dostępnymi wynikami [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Punkt końcowy	Średnia geometryczna (SE)*		MD (95% CI)
	EMPA (N=3273)	placebo (N=3265)	
uACR [mg/g]	202 (4)	250 (5)	-19% (-23%; -15%) p < 0,05†

^ Średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; mocz do badania pobrano w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej.

† Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).



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

Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe

Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca analizowano w badaniu EMPA-KIDNEY jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia. Pierwsze poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe wystąpiło u 6,1% pacjentów w grupie EMPA i u 6,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Niewielkie liczbowe zmniejszenie hazardu o 7% na korzyść EMPA nie było istotne statystycznie: HR=0,93 [95% CI: 0,76; 1,12], [redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca, udar lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca)	200 (6,1%)	[redacted]	213 (6,4%)	[redacted]	0,93 (0,76; 1,12)

Dna moczanowa

W okresie obserwacji o medianie 2 lat co najmniej jeden epizod dny moczanowej zgłosiło 8,4% pacjentów leczonych empagliflozyną i 9,6% chorych przyjmujących placebo. Wynik ten nie był istotny statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Dna moczanowa w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)	placebo (N=3305)	HR (95% CI)
Dna moczanowa	278 (8,4%)	317 (9,6%)	0,87 (0,74; 1,02)

Nowe rozpoznanie cukrzycy

W badaniu EMPA-KIDNEY nowe rozpoznanie cukrzycy zdefiniowano jako rozpoznanie kliniczne cukrzycy, rozpoczęcie leczenia hipoglikemizującego lub stężenie HbA1c ≥ 48 mmol/mol – wg co najmniej pojedynczego pomiaru w laboratorium centralnym. Oceny dokonano także z podziałem na podgrupy wyróżnione względem wyjściowego statusu glikemii – u chorych z normoglikemią (N=2472; 37,4% próby) i stanem przedcukrzycowym (N=1097; 16,6% próby).

W podgrupie chorych bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy nowe przypadki tej choroby stwierdzono u 2,9% chorych w grupie EMPA i u 3,4% pacjentów w grupie kontrolnej. Redukcja ryzyka wystąpienia tego punktu końcowego u leczonych EMPA o 18% względem grupy kontrolnej nie była istotna statystycznie HR=0,82 [95% CI: 0,56; 1,19], [redacted].

W podgrupie z wyjściową normoglikemią cukrzyca wystąpiła u 0,5% chorych leczonych empagliflozyną i u 1,1% pacjentów przyjmujących placebo, a w podgrupie ze stanem przedcukrzycowym u odpowiednio 8,0% i 8,8% pacjentów. Redukcja ryzyka cukrzycy u leczonych EMPA w porównaniu z grupą kontrolną była większa w podgrupie z normoglikemią (o 57%; HR=0,43 [95% CI: 0,17; 1,13]), niż w podgrupie ze stanem przedcukrzycowym (o 9%; HR=0,91 [95% CI: 0,60; 1,37]). Żadna z opisanych różnic nie spełniła kryterium istotności statystycznej, przy czym należy mieć na uwadze, że moc statystyczna wykrywania różnic w analizie podgrup może być zmniejszona. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Nowe rozpoznanie cukrzycy w subpopulacji pacjentów bez wyjściowo obecnej cukrzycy i podgrupy wg wyjściowego statusu glikemii [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022]

Podgrupa	EMPA n/N (%*)	placebo n/N (%*)	HR (95% CI)
Pacjenci bez wyjściowo obecnej cukrzycy (ogółem)	51 / 1779 (2,9%)	61 / 1790 (3,4%)	0,82 (0,56; 1,19)
Wyjściowo normoglikemia (HbA1c <39 mmol/mol)	6 / 1218 (0,5%)	14 / 1254 (1,1%)	0,43 (0,17; 1,13)
Wyjściowo stan przedcukrzycowy (HbA1c ≥ 39 do <48 mmol/mol)	45 / 561 (8,0%)	47 / 536 (8,8%)	0,91 (0,60; 1,37)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c)

Ocenę stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w okresie obserwacji w grupach badania EMPA-KIDNEY predefiniowano w protokole badania jako punkt końcowy biochemicznej oceny skuteczności analizowanej terapii. Ogółem średnie stężenie HbA1c w okresie obserwacji wynosiło 44,52 mmol/mol i 44,90 mmol/mol odpowiednio w grupie EMPA i w grupie kontrolnej. Średnio stężenie HbA1c było niższe u pacjentów leczonych empagliflozyną o 0,39 (95% CI: 0,01; 0,77) mmol/mol w porównaniu do chorych przyjmujących placebo, a obserwowana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Korzyść w postaci niższego stężenia HbA1c u leczonych empagliflozyną w stosunku do przyjmujących placebo była silniej zaznaczona w podgrupie pacjentów z wyjściowo obecną cukrzycą: średnio 53,44 mmol/mol vs 54,30 mmol/mol; MD = -0,86 (95% CI: -1,63; 0,09) mmol/mol. Różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. W podgrupie chorych bez obecnej wyjściowo cukrzycy średnie wartości w okresie obserwacji w grupach EMPA i kontrolnej były zbliżone - odpowiednio 36,88 mmol/mol vs 36,91 mmol/mol; MD = -0,03 (95% CI: -0,22; 0,17). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Średnie stężenie HbA1c [mmol/mol] w okresie obserwacji w populacji pacjentów poddanych randomizacji, dla których dostępne były wyniki oznaczeń i podgrupy wg wyjściowej obecności cukrzycy [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI) p < 0,05†
	N	średnia (SD*)^	N	średnia (SD*)^	
Ogółem	3273	44,52 (8,0)	3265	44,90 (8,0)	-0,39 (-0,77; -0,01) p < 0,05†
Cukrzyca obecna wyjściowo	bd.	53,44 (16,0)	bd.	54,30 (16,0)	-0,86 (-1,63; 0,09)
Brak cukrzycy obecnej wyjściowo	bd.	36,88 (4,0)	bd.	36,91 (4,0)	-0,03 (-0,22; 0,17)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

^ Średnia ważona obliczona dla wszystkich punktów czasowych obserwacji po randomizacji; krew do badania pobrano w dniu wizyty randomizacyjnej oraz po 2 mies., po 18 mies. i na wizycie końcowej.

† Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Populacja	EMPA		placebo		MD (95% CI) p < 0,05†
	N	średnia (SD*)^	N	średnia (SD*)^	
Ogółem	3273	44,52 (8,0)	3265	44,90 (8,0)	-0,39 (-0,77; -0,01) p < 0,05†
Cukrzyca obecna wyjściowo	bd.	53,44 (16,0)	bd.	54,30 (16,0)	-0,86 (-1,63; 0,09)
Brak cukrzycy obecnej wyjściowo	bd.	36,88 (4,0)	bd.	36,91 (4,0)	-0,03 (-0,22; 0,17)

4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności – porównanie pośrednie EMPA vs DAPA

Nerkowe punkty końcowe

Progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$

Punkt końcowy „progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$ ” w porównaniu pośrednim oceniono odpowiednio do dostępności wyników o zbliżonych definicjach w badaniach pierwotnych jako czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki) lub trwały spadek eGFR do <10 (w badaniu EMPA-KIDNEY) lub <15 (w badaniu DAPA-CKD) ml/min/1,73 m² lub trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych.

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka progresji choroby nerek według definicji obejmującej trwały spadek wartości eGFR o $\geq 40\%$ w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku progresji choroby nerek według analizowanej definicji pomiędzy chorymi przyjmującymi empagliflozynę i dapagliflozynę jako terapie dodane do leczenia standardowego: HR=1,11 [95% CI: 0,89; 1,38].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Progresja choroby nerek ze składową spadku eGFR o $\geq 40\%$ [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	384 / 3304 (11,6%)	504 / 3305 (15,2%)	0,71 (0,62; 0,81)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2023)	235 / 2152 (10,9%)	345 / 2152 (16,0%)	0,64 (0,54; 0,76) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,11 (0,89; 1,38)

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	142 / 2152 (6,6%)	243 / 2152 (11,3%)	0,56 (0,45; 0,68) p < 0,001
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			

DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2023)	120 / 215,6%	193 / 2152 (8,9%)	0,59 (0,47; 0,75) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Schyłkowa niewydolność nerek wg definicji z badania EMPA-KIDNEY

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka schyłkowej niewydolności nerek zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki w porównaniu do grup kontrolnych otrzymujących placebo. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia schyłkowej choroby nerek wg analizowanej definicji u pacjenta leczonego empagliflozyną w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR=1,02 [95% CI: 0,69; 1,50]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Schyłkowa niewydolność nerek wg definicji z badania EMPA-KIDNEY [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	108 / 3304 (3,3%)	158 / 3305 (4,8%)	0,67 (0,52; 0,85)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	69 / 2152 (3,2%)	100 / 2152 (4,6%)	0,66 (0,49; 0,90) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,02 (0,69; 1,50)

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	109 / 2152 (5,1%)	161 / 2152 (7,5%)	0,64 (0,50; 0,82) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek

Punkt końcowy „trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek” w porównaniu pośrednim oceniono odpowiednio do dostępności wyników o zbliżonych definicjach w badaniach pierwotnych jako czas do wystąpienia trwałego spadku eGFR do <10 (w badaniu EMPA-KIDNEY) lub do <15 (w badaniu DAPA-CKD) ml/min/1,73 m².

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 skutecznie i istotnie statystycznie redukowały w porównaniu z placebo ryzyko wystąpienia trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek. Wynik porównania pośredniego potwierdza brak istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną pod względem ryzyka wystąpienia analizowanego punktu końcowego: HR=1,03 [95% CI: 0,72; 1,48]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	116 / 3304 (3,5%)	167 / 3305 (5,1%)	0,69 (0,54; 0,87)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	84 / 2152 (3,9%)	120 / 2152 (5,6%)	0,67 (0,51; 0,88) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,03 (0,72; 1,48)

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Zgon z przyczyn nerkowych

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego obserwowano bardzo małe liczby zgonów z przyczyn nerkowych. Przeprowadzone oszacowania parametrów RR i RD nie wskazują na istotny wpływ któregośkolwiek z ocenianych inhibitorów SGLT2 na ryzyko zgonu nerkowego w dostępnych okresach obserwacji. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku zgonu z przyczyn nerkowych u pacjenta leczonego empagliflozyną w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: RR=3,03 [95% CI: 0,37; 24,79]; RD=0,002 [95% CI: -0,001; 0,005]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Zgon z przyczyn nerkowych [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	4 / 3304 (0,1%)	4 / 3305 (0,1%)	1,00 (0,25; 4,00) p=0,9997	0,000 (-0,002; 0,002) p=0,9997
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	2 / 2152 (0,1%)	6 / 2152 (0,3%)	0,33 (0,07; 1,65) p=0,1782	-0,002 (-0,004; 0,001) p=0,1568
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			3,03 (0,37; 24,79)	0,002 (-0,001; 0,005)

Średnioroczna zmiana wartości eGFR w całym okresie obserwacji (total slope)

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie spowolnienia spadku eGFR w porównaniu z efektem placebo w analizowanych okresach obserwacji (total slope). W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w średniorocznym ubytku eGFR pomiędzy chorymi przyjmującymi empagliflozynę

i dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: MD = -0,18 ml/min./1,73 m² [95% CI: -0,56; 0,20]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Średnioroczna zmiana wartości eGFR w całym okresie obserwacji (total slope) [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja		Kontrola		MD (95% CI) ml/min/1,73 m ²
		N	Średnia (SD*) ml/min/1,73 m ²	N	Średnia (SD*) ml/min/1,73 m ²	
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	3304	-2,16 (4,60)	3305	-2,92 (4,60)	0,75 (0,54; 0,96)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	2152	-2,86 (5,10)	2152	-3,79 (5,10)	0,93 (0,61; 1,25) p < 0,05**
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie					-0,18 (-0,56; 0,20)

* Obliczone przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

** Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Inne punkty końcowe ze składowymi nerkowymi

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

Porównanie	Badanie (źródło)	N	N	MD (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	197 / 2152 (9,2%)	312 / 2152 (14,5%)	0,61 (0,51; 0,72) p < 0,001
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			[redacted]

Hospitalizacje

Hospitalizacja bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne)

Obie porównywane terapie inhibitorami SGLT2 prowadziły do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji bez względu na ich przyczynę w porównaniu z efektem placebo. Porównywalność efektów empagliflozyny i dapagliflozyny w postaci zmniejszenia ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji potwierdza wynik porównania pośredniego, w którym nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy porównywanymi terapiami: HR=1,10 [95% CI: 0,95; 1,28]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Hospitalizacja bez względu na przyczynę (pierwsza i kolejne) [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja		Kontrola		HR (95% CI)
		N	n zdarzeń	N	n zdarzeń	
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	3304	1611	3305	1895	0,86 (0,78; 0,95) p=0,003
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Schechter 2023)	2152	921	2152	1151	0,78 (0,70; 0,87) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie					1,10 (0,95; 1,28)

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Hospitalizacja bez względu na przyczynę (pierwsza)

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Hospitalizacja bez względu na przyczynę (pierwsza) [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	960 / 3304 (29,1%)	1035 / 3305 (31,3%)	
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Schechter 2023)	566 / 2152 (26,3%)	658 / 2152 (30,6%)	0,84 (0,75; 0,94) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Sercowo-naczyniowe punkty końcowe

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W żadnym z badań włączonych do porównania pośredniego nie odnotowano istotnego wpływu terapii inhibitorem SGLT2 w porównaniu z placebo na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku tego zdarzenia pomiędzy pacjentami przyjmującymi empagliflozynę, a chorymi leczonymi dapagliflozyną; HR=1,04 [95% CI: 0,65; 1,67]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	59 / 3304 (1,8%)	69 / 3305 (2,1%)	0,84 (0,60; 1,19) p=0,3366
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	65 / 2152 (3,0%)	80 / 2152 (3,7%)	0,81 (0,58; 1,12) p ≥ 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,04 (0,65; 1,67)

* Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość ocenianych zdarzeń była niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia hospitalizacji z powodu niewydolności serca u pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR=1,57 [95% CI: 0,96; 2,57]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	88 / 3304 (2,7%)	107 / 3305 (3,2%)	0,80 (0,60; 1,06)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (McMurray 2021a)	37 / 2152 (1,7%)	71 / 2152 (3,3%)	0,51 (0,34; 0,76) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,57 (0,96; 2,57)

* Dokładna wartość p nieznaną (brak danych w publikacji źródłowej).

Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość ocenianych zdarzeń była niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia analizowanego punktu końcowego u pacjenta leczonego empagliflozyną, w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR=1,18 (95% CI: 0,84; 1,68). Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	131 / 3304 (4,0%)	152 / 3305 (4,6%)	0,84 (0,67; 1,07) p=0,15
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	100 / 2152 (4,6%)	138 / 2152 (6,4%)	0,71 (0,55; 0,92) p=0,009
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,18 (0,84; 1,68)

Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (4P-MACE) w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość ocenianych zdarzeń była niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku wystąpienia analizowanego punktu końcowego u pacjenta leczonego empagliflozyną w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR=1,18 [95% CI: 0,88; 1,57].

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52. Poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE) [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023, EMPA-KIDNEY CTR 2022)	200 / 3304 (6,1%)	213 / 3305 (6,4%)	0,93 (0,76; 1,12)
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (McMurray 2021b)	158 / 2152 (7,3%)	195 / 2152 (9,1%)	0,79 (0,64; 0,98) p < 0,05*
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,18 (0,88; 1,57)

* Dokładna wartość p nieznaną (brak danych w publikacji źródłowej).

Zgony

Zgon bez względu na przyczynę

W badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną prowadziło do istotnego zmniejszenia ryzyka zgonu bez względu na jego przyczynę w porównaniu z placebo. W badaniu EMPA-KIDNEY różnica pomiędzy grupami nie osiągnęła istotności statystycznej, ale częstość zgonów była niższa u chorych leczonych empagliflozyną niż w grupie kontrolnej. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku zgonu pacjenta leczonego empagliflozyną w porównaniu do chorego przyjmującego dapagliflozynę jako terapię dodaną do leczenia standardowego: HR=1,26 [95% CI: 0,90; 1,76]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Zgon bez względu na przyczynę [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	HR (95% CI)
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	148 / 3304 (4,5%)	167 / 3305 (5,1%)	0,87 (0,70; 1,08) p=0,21
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	101 / 2152 (4,7%)	146 / 2152 (6,8%)	0,69 (0,53; 0,88) p=0,004
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,26 (0,90; 1,76)

4.2.1.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie EMPA-KIDNEY

Wybrane SAE, AESI i inne AE

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%), uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz objawowe odwodnienie (2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i u 1 chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z opisanych różnic nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 54. Wybrane SAE, AESI i inne AE predefiniowane w protokole jako punkty końcowe oceny bezpieczeństwa w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI) ^a	RR (95% CI) [*]	RD (95% CI) [*]
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y			
Predefiniowane SAE							
Ciężkie zakażenie dróg moczowych	52 (1,6%)	0,81	54 (1,6%)	0,84	0,94 (0,64; 1,37)	0,96 (0,66; 1,41) p=0,8460	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8460
Ciężkie zakażenie genitalne**	1 (0,03%*)	0,02	1 (0,03%*)	0,02	–	1,00 (0,06; 15,99) p=0,9998	0,00 (-0,0008; 0,0008) p=0,9998
Ciężka hiperkaliemia	92 (2,8%)	1,44	109 (3,3%)	1,72	0,83 (0,63; 1,09)	0,84 (0,64; 1,11) p=0,2248	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,2241
Ciężkie ostre uszkodzenie nerek	107 (3,2%)	1,67	135 (4,1%)	2,11	0,78 (0,60; 1,00)	0,79 (0,62; 1,02) p=0,0677	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,0670
Ciężkie odwodnienie	30 (0,9%)	0,46	24 (0,7%)	0,37	1,25 (0,73; 2,14)	1,25 (0,73; 2,13) p=0,4127	0,0018 (-0,0025; 0,0062) p=0,4116
AE podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI)							
Uszkodzenie wątroby	13 (0,4%)	0,20	12 (0,4%)	0,19	1,09 (0,50; 2,38)	1,08 (0,50; 2,37) p=0,8406	0,0003 (-0,0027; 0,0033) p=0,8406
Kwasica ketonowa	6† (0,20%*)	0,09	1 (0,03%*)	0,02	–	6,00 (0,72; 49,82) p=0,0970	0,0015 (-0,0001; 0,0031) p=0,0586
Amputacja w obrębie kończyny dolnej	28 (0,8%)	0,43	19 (0,6%)	0,29	1,43 (0,80; 2,57)	1,47 (0,82; 2,63) p=0,1902	0,0027 (-0,0013; 0,0068) p=0,1873
Inne AE związane z pytaniem badawczym							
Złamanie kości	133 (4,0%)	2,09	123 (3,7%)	1,93	1,08 (0,84; 1,38)	1,08 (0,85; 1,38) p=0,5223	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5222
Poważna hipoglikemia	77 (2,3%)	1,20	77 (2,3%)	1,21	1,00 (0,73; 1,37)	1,00 (0,73; 1,37) p=0,9985	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9985
Objawowe odwodnienie	83 (2,5%)	1,30	76 (2,3%)	1,19	1,10 (0,81; 1,51)	1,09 (0,80; 1,49) p=0,5730	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5728

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

** Ciężkie zakażenia genitalne zdefiniowano jako zakażenie bakteryjne lub grzybicze genitaliów lub krocza, z uwzględnieniem zapalenia sromu i pochwy, zapalenia żołądki oraz infekcji skóry pomiędzy genitaliami a odbytem, spełniające standardowe kryteria ciężkości ICH-GCP; nie odnotowano żadnego przypadku martwiczego zapalenia powięzi w obrębie krocza (zgorzeli Fourniera).

^a Wartości HR nie były szacowane przez autorów badania w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń.

† W tym 1 pacjent bez wyjściowo obecnej cukrzycy.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej. Zmniejszenie ryzyka SAE w grupie EMPA o 8% względem grupy kontrolnej było istotne statystycznie RR=0,94 [95% CI: 0,88; 1,00]; NNT=41 [95% CI: 22; 832].

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR=0,69 [95% CI: 0,48; 1,00]; NNT=58 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR=0,84 [95% CI: 0,72; 0,98]; NNT=68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Ciężkie zdarzenia niepożądane (ogółem i wg kategorii MedDRA SOC) [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Punkt końcowy	EMPA (N=3304) n (%)*	placebo (N=3305) n (%)*	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
SAE ogółem	1164 (35,23%)	1245 (37,67%)	0,92 (0,85; 0,99)	0,94 (0,88; 1,00) p=0,0394	-0,02 (-0,05; 0,00) NNT=41 (22; 832) p=0,0393
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (0,58%)	27 (0,82%)	0,70 (0,39; 1,26)	0,70 (0,39; 1,26) p=0,2394	-0,0024 (-0,0064; 0,0016) p=0,2369
Zaburzenia serca	209 (6,33%)	228 (6,90%)	0,90 (0,75; 1,09)	0,92 (0,76; 1,10) p=0,3488	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,3486
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2 (0,06%)	5 (0,15%)	–	0,40 (0,08; 2,06) p=0,2734	-0,0009 (-0,0025; 0,0007) p=0,2567
Zaburzenia ucha i błędnika	7 (0,21%)	6 (0,18%)	1,16 (0,39; 3,46)	1,17 (0,39; 3,47) p=0,7811	0,0003 (-0,0018; 0,0024) p=0,7809
Zaburzenia endokrynologiczne	1 (0,03%)	3 (0,09%)	–	0,33 (0,03; 3,20) p=0,3414	-0,0006 (-0,0018; 0,0006) p=0,3172
Zaburzenia oka	18 (0,54%)	16 (0,48%)	1,13 (0,58; 2,22)	1,13 (0,57; 2,20) p=0,7304	0,0006 (-0,0028; 0,0041) p=0,7303
Zaburzenia żołądka i jelit	76 (2,30%)	96 (2,90%)	0,78 (0,58; 1,06)	0,79 (0,59; 1,07) p=0,1237	-0,006 (-0,0137; 0,0016) p=0,1227
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	45 (1,36%)	64 (1,94%)	0,69 (0,47; 1,01)	0,70 (0,48; 1,03) p=0,0682	-0,0057 (-0,0119; 0,0004) p=0,0667
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	30 (0,91%)	27 (0,82%)	1,10 (0,66; 1,86)	1,11 (0,66; 1,87) p=0,6891	0,0009 (-0,0035; 0,0054) p=0,689
Zaburzenia układu immunologicznego	5 (0,15%)	0 (0,00%)	–	11,00 (0,61; 198,91) p=0,1044	0,0015 (0,0001; 0,003) p=0,041
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	319 (9,65%)	332 (10,05%)	0,95 (0,82; 1,11)	0,96 (0,83; 1,11) p=0,5944	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,5943
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	114 (3,45%)	108 (3,27%)	1,05 (0,81; 1,37)	1,06 (0,82; 1,37) p=0,6804	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6804
Badania diagnostyczne	182 (5,51%)	214 (6,48%)	0,84 (0,69; 1,02)	0,85 (0,70; 1,03) p=0,0983	-0,0097 (-0,0211; 0,0018) p=0,0978
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	127 (3,84%)	137 (4,15%)	0,92 (0,72; 1,17)	0,93 (0,73; 1,17) p=0,5317	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5315
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	41 (1,24%)	44 (1,33%)	0,93 (0,61; 1,42)	0,93 (0,61; 1,42) p=0,7444	-0,0009 (-0,0063; 0,0045) p=0,7443
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	117 (3,54%)	126 (3,81%)	0,92 (0,72; 1,19)	0,93 (0,73; 1,19) p=0,5581	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5580
Zaburzenia układu nerwowego	111 (3,36%)	118 (3,57%)	0,93 (0,72; 1,21)	0,94 (0,73; 1,21) p=0,6395	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,6394
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	–	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793

Zaburzenia psychiczne	7 (0,21%)	16 (0,48%)	0,43 (0,18; 1,05)	0,44 (0,18; 1,06) p=0,0678	-0,0027 (-0,0056; 0,0001) p=0,0601
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	180 (5,45%)	211 (6,38%)	0,85 (0,69; 1,03)	0,85 (0,70; 1,03) p=0,1071	-0,0094 (-0,0207; 0,002) p=0,1066
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4 (0,12%)	5 (0,15%)	–	0,80 (0,22; 2,98) p=0,7396	-0,0003 (-0,0021; 0,0015) p=0,739
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	48 (1,45%)	57 (1,72%)	0,84 (0,57; 1,23)	0,84 (0,58; 1,23) p=0,3774	-0,0027 (-0,0087; 0,0033) p=0,3768
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	10 (0,30%)	16 (0,48%)	0,60 (0,27; 1,33)	0,63 (0,28; 1,38) p=0,2431	-0,0018 (-0,0048; 0,0012) p=0,2386
Uwarunkowania społeczne	2 (0,06%)	0 (0,00%)	–	5,00 (0,24; 104,14) p=0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p=0,2479
Procedury medyczne i chirurgiczne	255 (7,72%)	304 (9,20%)	0,83 (0,70; 0,98)	0,84 (0,72; 0,98) p=0,0309	-0,0148 (-0,0282; -0,0014) NNT=68 (36; 720) p=0,0305
Zaburzenia naczyniowe	47 (1,42%)	68 (2,06%)	0,68 (0,47; 0,99)	0,69 (0,48; 1,00) p=0,0497	-0,00635 (-0,01265; 0,00005) NNT=158 (80; 21361) p=0,0483

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

^ Wartości HR nie były szacowane przez autorów badania w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń.

Hospitalizacje według przyczyn skategoryzowanych według MedDRA SOC

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA w odniesieniu do przyczyn hospitalizacji sklasyfikowanych jako „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (0,6% vs 1,1%; RR=0,57 [95% CI: 0,33; 0,99]; NNT=221 [95% CI: 113; 6332]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,2% vs 8,5%; RR=0,84 [95% CI: 0,71; 0,99]; NNT=74 [95% CI: 38; 1594]). Pozostałe kategorie przyczyn hospitalizacji notowano w częstościach porównywalnych w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Hospitalizacje wg przyczyn skategoryzowanych wg MedDRA SOC w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Przyczyna hospitalizacji wg MedDRA SoC	EMPA (N=3304) n (%)	placebo (N=3305) n (%)	HR (95% CI)^	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	19 (0,58%)	25 (0,76%)	0,76 (0,42; 1,37)	0,76 (0,42; 1,38) p=0,3662	-0,0018 (-0,0057; 0,0021) p=0,3646
Zaburzenia serca†	196 (5,93%)	215 (6,51%)	0,90 (0,74; 1,09)	0,91 (0,76; 1,10) p=0,3349	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,3347
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2 (0,06%)	4 (0,12%)	–	0,50 (0,09; 2,73) p=0,4235	-0,0006 (-0,0021; 0,0008) p=0,4142
Zaburzenia ucha i błędnika	7 (0,21%)	3 (0,09%)	2,40 (0,61; 9,40)	2,33 (0,60; 9,02) p=0,2190	0,0012 (-0,0007; 0,0031) p=0,2054
Zaburzenia endokrynologiczne	0 (0,00%)	2 (0,06%)	–	0,20 (0,01; 4,17) p=0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p=0,2479
Zaburzenia oka	11 (0,33%)	8 (0,24%)	1,40 (0,56; 3,49)	1,38 (0,55; 3,42) p=0,4921	0,0009 (-0,0017; 0,0035) p=0,4903
Zaburzenia żołądka i jelit	76 (2,30%)	93 (2,81%)	0,81 (0,60; 1,10)	0,82 (0,61; 1,10) p=0,1867	-0,0051 (-0,0127; 0,0025) p=0,1859
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	20 (0,61%)	35 (1,06%)	0,56 (0,32; 0,97)	0,57 (0,33; 0,99) p=0,0452	-0,0045 (-0,0089; -0,0002) NNT=221 (113; 6332) p=0,0423
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	25 (0,76%)	23 (0,70%)	1,08 (0,61; 1,91)	1,09 (0,62; 1,91) p=0,7713	0,0006 (-0,0035; 0,0047) p=0,7712
Zaburzenia układu immunologicznego	5 (0,15%)	0 (0,00%)	–	11,00 (0,61; 198,91) p=0,1044	0,0015 (0,0001; 0,003) p=0,0410
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	258 (7,81%)	269 (8,14%)	0,95 (0,80; 1,13)	0,96 (0,81; 1,13) p=0,6200	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,6200

Urazy, zatrucia i pow kłania po zabiegach	96 (2,91%)	94 (2,84%)	1,01 (0,76; 1,35)	1,02 (0,77; 1,35) p=0,8813	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8813
Badania diagnostyczne	114 (3,45%)	133 (4,02%)	0,85 (0,66; 1,09)	0,86 (0,67; 1,10) p=0,2193	-0,0057 (-0,0149; 0,0034) p=0,2187
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	99 (3,00%)	109 (3,30%)	0,89 (0,68; 1,17)	0,91 (0,70; 1,19) p=0,4827	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,4825
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	31 (0,94%)	38 (1,15%)	0,82 (0,51; 1,31)	0,82 (0,51; 1,31) p=0,3985	-0,0021 (-0,007; 0,0028) p=0,3976
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	59 (1,79%)	75 (2,27%)	0,78 (0,56; 1,10)	0,79 (0,56; 1,10) p=0,1642	-0,0048 (-0,0116; 0,0020) p=0,1631
Zaburzenia układu nerwowego	95 (2,88%)	103 (3,12%)	0,92 (0,69; 1,21)	0,92 (0,70; 1,21) p=0,5653	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5652
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	–	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793
Zaburzenia psychiczne	6 (0,18%)	15 (0,45%)	0,39 (0,15; 1,01)	0,40 (0,16; 1,03) p=0,0576	-0,00272 (-0,00544; -0,00001) p=0,0492
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	151 (4,57%)	184 (5,57%)	0,81 (0,65; 1,01)	0,82 (0,67; 1,01) p=0,0652	-0,01 (-0,0205; 0,0006) p=0,0646
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4 (0,12%)	5 (0,15%)	–	0,80 (0,22; 2,98) p=0,7396	-0,0003 (-0,0021; 0,0015) p=0,7390
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	44 (1,33%)	47 (1,42%)	0,93 (0,62; 1,40)	0,94 (0,62; 1,41) p=0,7526	-0,0009 (-0,0065; 0,0047) p=0,7526
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 (0,27%)	13 (0,39%)	0,68 (0,29; 1,60)	0,69 (0,30; 1,62) p=0,3961	-0,0012 (-0,004; 0,0016) p=0,3933
Uwarunkowania społeczne	2 (0,06%)	0 (0,00%)	–	5,00 (0,24; 104,14) p=0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p=0,2479
Procedury medyczne i chirurgiczne	237 (7,17%)	282 (8,53%)	0,83 (0,70; 0,99)	0,84 (0,71; 0,99) p=0,0403	-0,0136 (-0,0266; -0,0006) NNT=74 (38; 1594) p=0,0399
Zaburzenia naczyniowe	42 (1,27%)	55 (1,66%)	0,75 (0,50; 1,12)	0,76 (0,51; 1,14) p=0,1855	-0,0039 (-0,0097; 0,0019) p=0,184

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

^ Wartości HR nie były szacowane przez autorów badania w przypadku wystąpienia <10 zdarzeń (w analizie własnej obliczono parametry RR i RD, nieuwzględniające czasu do wystąpienia zdarzenia).

† W tym hospitalizacje z powodu niewydolności serca.

Przerwanie leczenia

Ogółem leczenie w grupie empagliflozyny przerywało 16,9%, a w grupie kontrolnej 19,4% pacjentów. Odnotowana różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR=0,87 [95% CI: 0,79; 0,96]; NNT=40 [95% CI: 23; 154].

Ciężkie zdarzenia niepożądane były częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica nieistotna statystycznie), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica nieistotna statystycznie) lub nieznanne (6,5% vs 7,7%; różnica nieistotna statystycznie).

W grupie EMPA nieznacznie częściej niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica nieistotna statystycznie). Istotnie częściej w grupie EMPA w porównaniu z grupą placebo stwierdzano przerywanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR=2,72 [95% CI: 1,14; 6,45]; NNH=276 [95% CI: 151; 1626]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 57. Przerwanie leczenia w badaniu (ogółem i wg przyczyn) w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Przyczyna przerwania leczenia [^]	EMPA (N=3304) n (%*)	placebo (N=3305) n (%*)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	557 (16,86%)	640 (19,36%)	0,87 (0,79; 0,96) p=0,0082	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT=40 (23; 154) p=0,0081
Ciężkie zdarzenie niepożądane				
Ogółem	59 (1,79%)	75 (2,27%)	0,79 (0,56; 1,10) p=0,1642	-0,0048 (-0,0116; 0,002) p=0,1631
Zaburzenia serca	5 (0,15%)	12 (0,36%)	0,42 (0,15; 1,18) p=0,0998	-0,0021 (-0,0046; 0,0003) p=0,0892
Zaburzenia oka	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p=0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p=0,2479
Zaburzenia żołądka i jelit	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p=0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p=0,5638
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,03%)	3 (0,09%)	0,33 (0,03; 3,20) p=0,3414	-0,0006 (-0,0018; 0,0006) p=0,3172
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	7 (0,21%)	8 (0,24%)	0,88 (0,32; 2,41) p=0,7966	-0,0003 (-0,0026; 0,0020) p=0,7965
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p=0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p=0,5638
Badania diagnostyczne	5 (0,15%)	6 (0,18%)	0,83 (0,25; 2,73) p=0,7635	-0,0003 (-0,0023; 0,0017) p=0,7632
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p=0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p=0,5638
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7 (0,21%)	7 (0,21%)	1,00 (0,35; 2,85) p=0,9995	0,0000 (-0,0022; 0,0022) p=0,9995
Zaburzenia układu nerwowego	4 (0,12%)	1 (0,03%)	4,00 (0,45; 35,78) p=0,2148	0,0009 (-0,0004; 0,0022) p=0,1794
Zaburzenia psychiczne	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	16 (0,48%)	15 (0,45%)	1,07 (0,53; 2,15) p=0,8565	0,0003 (-0,0030; 0,0036) p=0,8565
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	0 (0%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Procedury medyczne i chirurgiczne	5 (0,15%)	11 (0,33%)	0,45 (0,16; 1,31) p=0,1435	-0,0018 (-0,0042; 0,0006) p=0,1332
Zaburzenia naczyniowe	5 (0,15%)	1 (0,03%)	5,00 (0,58; 42,79) p=0,1416	0,0012 (-0,0002; 0,0027) p=0,1022
Nieciężkie zdarzenie niepożądane				
Ogółem	58 (1,76%)	42 (1,27%)	1,38 (0,93; 2,05) p=0,1082	0,0048 (-0,0010; 0,0107) p=0,1065
Zaburzenia ucha i błędnaka	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Zaburzenia żołądka i jelit	5 (0,15%)	2 (0,06%)	2,50 (0,49; 12,88) p=0,2731	0,0009 (-0,0007; 0,0025) p=0,2564
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3 (0,09%)	2 (0,06%)	1,50 (0,25; 8,97) p=0,6566	0,0003 (-0,0010; 0,0016) p=0,6544
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p=0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p=0,9998
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19 (0,58%)	7 (0,21%)	2,72 (1,14; 6,45) p=0,0237	0,0036 (0,0006; 0,0066) NNH=276 (151; 1626) p=0,0183

Badania diagnostyczne	11 (0,33%)	9 (0,27%)	1,22 (0,51; 2,95) p=0,6543	0,0006 (-0,0020; 0,0033) p=0,6537
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	4 (0,12%)	3 (0,09%)	1,33 (0,30; 5,95) p=0,7060	0,0003 (-0,0013; 0,0019) p=0,705
Zaburzenia układu nerwowego	4 (0,12%)	6 (0,18%)	0,67 (0,19; 2,36) p=0,5299	-0,0006 (-0,0025; 0,0013) p=0,5271
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 (0,09%)	5 (0,15%)	0,60 (0,14; 2,51) p=0,4843	-0,0006 (-0,0023; 0,0011) p=0,4795
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2 (0,06%)	1 (0,03%)	2,00 (0,18; 22,05) p=0,5712	0,0003 (-0,0007; 0,0013) p=0,5634
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	6 (0,18%)	3 (0,09%)	2,00 (0,50; 7,99) p=0,3265	0,0009 (-0,0009; 0,0027) p=0,3167
Zaburzenia naczyniowe	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p=0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p=0,2479
Inne przyczyny				
Ogółem	226 (6,84%)	268 (8,11%)	0,84 (0,71; 1,00) p=0,0502	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,0498
Udział w innej próbie klinicznej/badaniu	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p=0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p=0,9998
Problemy organizacyjne	1 (0,03%)	2 (0,06%)	0,50 (0,05; 5,51) p=0,5715	-0,0003 (-0,0013; 0,0007) p=0,5638
Obawy bliskich związane z testowanym leczeniem	5 (0,15%)	4 (0,12%)	1,25 (0,34; 4,65) p=0,7389	0,0003 (-0,0015; 0,0021) p=0,7384
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów z zatrudnieniem	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów z transportem	7 (0,21%)	7 (0,21%)	1,00 (0,35; 2,85) p=0,9995	0,0000 (-0,0022; 0,0022) p=0,9995
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu zmiany miejsca zamieszkania	9 (0,27%)	15 (0,45%)	0,60 (0,26; 1,37) p=0,2252	-0,0018 (-0,0047; 0,0011) p=0,22
Brak możliwości odbycia wizyty w ośrodku z powodu problemów osobistych	16 (0,48%)	8 (0,24%)	2,00 (0,86; 4,67) p=0,1087	0,0024 (-0,0005; 0,0053) p=0,1016
Obawy dotyczące konieczności przyjmowania zbyt wielu tabletek	4 (0,12%)	7 (0,21%)	0,57 (0,17; 1,95) p=0,3718	-0,0009 (-0,0029; 0,0011) p=0,3655
Obawy dotyczące testowanego leczenia	28 (0,85%)	23 (0,70%)	1,22 (0,70; 2,11) p=0,4822	0,0015 (-0,0027; 0,0057) p=0,4815
Przechodzenie badań	2 (0,06%)	7 (0,21%)	0,29 (0,06; 1,37) p=0,1181	-0,0015 (-0,0033; 0,0003) p=0,0953
Rozpoczęcie leczenia przeciwwskazanego	18 (0,54%)	31 (0,94%)	0,58 (0,33; 1,04) p=0,0658	-0,0039 (-0,0081; 0,0002) p=0,0624
Problemy z przyjmowaniem testowanego leku	4 (0,12%)	6 (0,18%)	0,67 (0,19; 2,36) p=0,5299	-0,0006 (-0,0025; 0,0013) p=0,5271
Zalecenie lekarza	41 (1,24%)	39 (1,18%)	1,05 (0,68; 1,63) p=0,8210	0,0006 (-0,0047; 0,0059) p=0,8209
Wola pacjenta	68 (2,06%)	92 (2,78%)	0,74 (0,54; 1,01) p=0,0560	-0,0073 (-0,0147; 0,0002) p=0,0549
Rekonwalescencja	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Śmierć osoby bliskiej	1 (0,03%)	0 (0%)	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793
Niepełnosprawność	2 (0,06%)	0 (0,00%)	5,00 (0,24; 104,14) p=0,2987	0,0006 (-0,0004; 0,0016) p=0,2479
Stres związany z rodziną	2 (0,06%)	4 (0,12%)	0,50 (0,09; 2,73) p=0,4235	-0,0006 (-0,0021; 0,0008) p=0,4142
Podróż zagraniczna	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793

Unieruchomienie	4 (0,12%)	2 (0,06%)	2,00 (0,37; 10,92) p=0,4231	0,0006 (-0,0008; 0,0021) p=0,4138
Uwięzienie	0 (0%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Zmiana pracy	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Zamieszkanie w placówce opiekuńczo-wychowawczej	0 (0,00%)	2 (0,06%)	0,20 (0,01; 4,17) p=0,2989	-0,0006 (-0,0016; 0,0004) p=0,2479
Problemy małżeńskie	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793
Choroba osoby bliskiej	0 (0,00%)	1 (0,03%)	0,33 (0,01; 8,18) p=0,5012	-0,0003 (-0,0011; 0,0005) p=0,4793
Stres w pracy	1 (0,03%)	0 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,64) p=0,5009	0,0003 (-0,0005; 0,0011) p=0,4793
Odmowa stosowania leczenia przez osobę bliską	1 (0,03%)	1 (0,03%)	1,00 (0,06; 15,99) p=0,9998	0,0000 (-0,0008; 0,0008) p=0,9998
Odmowa stosowania leczenia przez pacjenta	8 (0,24%)	13 (0,39%)	0,62 (0,26; 1,48) p=0,2795	-0,0015 (-0,0042; 0,0012) p=0,2747
Nieznane przyczyny				
Przyczyna nieznaną	214 (6,48%)	255 (7,72%)	0,84 (0,70; 1,00) p=0,0503	-0,0124 (-0,0248; 0,0000) p=0,0498

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

^ Za przerwanie leczenia nie uznawano zgonu pacjenta w trakcie trwania terapii ani przerwania leczenia w ciągu 7 dni od końcowej wizyty kontrolnej.

4.2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa – porównanie pośrednie EMPA vs DAPA

Ciężkie zdarzenia niepożądane

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego ryzyko wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego było istotnie statystycznie mniejsze u pacjentów przyjmujących oceniany inhibitor SGLT2 niż w grupach kontrolnych. Wynik porównania pośredniego potwierdza brak istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną w ryzyku wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych: RR=1,08 [95% CI: 0,97; 1,20]; RD=0,02 [95% CI: -0,02; 0,06]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 58. Ciężkie zdarzenie niepożądane [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	1164 / 3304 (35,23%)	1245 / 3305 (37,67%)	0,94 (0,88; 1,00) p=0,0394	-0,02 (-0,05; 0,00) NNT=41 (22; 832) p=0,0393
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	633 / 2149 (29,5%)	729 / 2149 (33,9%)	0,87 (0,80; 0,95) p=0,0017	-0,04 (-0,07; -0,02) NNT=23 (14; 60) p=0,0016
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,08 (0,97; 1,20)	0,02 (-0,02; 0,06)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Zdarzenia niepożądane wytypowane do oceny bezpieczeństwa ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2

W porównaniu pośrednim Wnioskodawca poddał analizie ryzyko zdarzeń niepożądanych ocenionych przez autorów badań pierwotnych jako wymagające specjalnego monitorowania lub uwagi ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2. Zdarzenia te zostały wytypowane do oceny w badaniach pierwotnych na podstawie znanego profilu bezpieczeństwa ocenianego leku, jego mechanizmu działania lub wyników wcześniejszych badań z udziałem leków analizowanej klasy.

Definicje zdarzeń niepożądanych wytypowanych do oceny bezpieczeństwa w badaniach EMPA-KIDNEY i DAPA-CKD w większości nie pokrywały się, wobec czego porównania przeprowadzono dla zdarzeń wytypowanych w co najmniej jednym z badań, o ile w drugim badaniu włączonym do porównania pośredniego dostępne były wyniki oceny punktu końcowego o tożsamej lub zbliżonej definicji.

Żaden z ocenianych inhibitorów nie wpływał w sposób statystycznie istotny w porównaniu z placebo na ryzyko ciężkiego zakażenia dróg moczowych, ciężkiego zakażenia genitalnego, ciężkiej hiperkaliemii, ciężkiego ostrego uszkodzenia nerek, ciężkiego odwodnienia, cukrzycowej kwasicy ketonowej, amputacji w obrębie kończyny dolnej ani złamania. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną w ryzyku wymienionych zdarzeń.

W badaniu EMPA-KIDNEY poważna hipoglikemia występowała z jednakową częstością w grupie leczonej empagliflozyną i kontrolnej. Natomiast w badaniu DAPA-CKD leczenie dapagliflozyną było związane z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia poważnej hipoglikemii w porównaniu z placebo. W porównaniu pośrednim ryzyko wystąpienia hipoglikemii u chorych leczonych empagliflozyną nie różniło się w sposób statystycznie istotny od ryzyka tego zdarzenia u chorych przyjmujących dapagliflozynę: RR=2,00 [95% CI: 0,97; 4,11]; RD=0,01 [95% CI: 0,00; 0,02]. Ponadto leczenie empagliflozyną w porównaniu z placebo nie powodowało zwiększonego ryzyka nadmiernej utraty płynów. Natomiast u chorych leczonych dapagliflozyną ryzyko nadmiernej utraty płynów było w porównaniu z grupą kontrolną w badaniu DAPA-CKD w sposób statystycznie istotny zwiększone. Porównanie pośrednie nie wykazało jednak istotnej statystycznie różnicy w ryzyku tego zdarzenia niepożądanego pomiędzy empagliflozyną a dapagliflozyną: RR=0,77 [95% CI: 0,52; 1,14]; RD = -0,02 [-0,04; 0,00]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Zdarzenia niepożądane wytypowane do oceny bezpieczeństwa ze względu na potencjalny związek ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ciężkie zakażenie dróg moczowych					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	52 / 3304 (1,6%)	54 / 3305 (1,6%)	0,96 (0,66; 1,41) p=0,8460	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,8460
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	20 / 2149 (0,9%)	15 / 2149 (0,7%)	1,33 (0,68; 2,60) p=0,3978	0,00 (0,00; 0,01) p=0,3961
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,72 (0,33; 1,56)	0,00 (-0,01; 0,01)
Ciężkie zakażenie genitalne**					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	1 / 3304 (0,03%*)	1 / 3305 (0,03%*)	1,00 (0,06; 15,99) p=0,9998	0,000 (-0,001; 0,001) p=0,9998
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	1 / 2149 (0,05%*)	0 / 2149 (0,00%)	3,00 (0,12; 73,60) p=0,5010	0,000 (-0,001; 0,002) p=0,4792
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,33 (0,00; 23,47)	0,000 (-0,002; 0,001)
Ciężka hiperkaliemia					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	92 / 3304 (2,8%)	109 / 3305 (3,3%)	0,84 (0,64; 1,11) p=0,2248	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,2241
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	6 / 2149 (0,3%)	12 / 2149 (0,6%)	0,50 (0,19; 1,33) p=0,1649	0,00 (-0,01; 0,00) p=0,1563
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,68 (0,61; 4,62)	-0,01 (-0,02; 0,00)
Ciężkie ostre uszkodzenie nerek					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	107 / 3304 (3,2%)	135 / 3305 (4,1%)	0,79 (0,62; 1,02) p=0,0677	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,0670
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	39 / 2149 (1,8%)	52 / 2149 (2,4%)	0,75 (0,50; 1,13) p=0,1699	-0,01 (-0,01; 0,00) p=0,1683
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,05 (0,65; 1,70)	0,00 (-0,01; 0,01)
Ciężkie odwodnienie					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	30 / 3304 (0,9%)	24 / 3305 (0,7%)	1,25 (0,73; 2,13) p=0,4127	0,002 (-0,003; 0,006) p=0,4116
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	3 / 2149 (0,1%)	7 / 2149 (0,3%)	0,43 (0,11; 1,66) p=0,2191	-0,002 (-0,005; 0,001) p=0,2053
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			2,91 (0,68; 12,5)	0,004 (-0,002; 0,009)

Cukrzycowa kwasica ketonowa†					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	5 / 3304 (0,2%)	1 / 3305 (0,0%)	5,00 (0,58; 42,79) p=0,1416	0,001 (0,000; 0,003) p=0,1022
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	0 / 2149 (0,0%)	2 / 2149 (0,1%)	0,20 (0,01; 4,16) p=0,2988	-0,002 (-0,005; 0,001) p=0,2478
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			25,00 (0,62; 1014,88)	0,002 (0,000; 0,004)
Amputacja w obrębie kończyny dolnej‡					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	28 / 3304 (0,8%)	19 / 3305 (0,6%)	1,47 (0,82; 2,63) p=0,1902	0,003 (-0,001; 0,007) p=0,1873
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	35 / 2149 (1,6%)	39 / 2149 (1,8%)	0,90 (0,57; 1,41) p=0,6392	-0,002 (-0,01; 0,006) p=0,6390
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,63 (0,78; 3,42)	0,005 (-0,004; 0,013)
Złamanie					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	133 / 3304 (4,0%)	123 / 3305 (3,7%)	1,08 (0,85; 1,38) p=0,5223	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5222
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	85 / 2149 (4,0%)	69 / 2149 (3,2%)	1,23 (0,90; 1,68) p=0,1901	0,01 (0,00; 0,02) p=0,1891
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,88 (0,59; 1,30)	-0,01 (-0,02; 0,00)
Poważna hipoglikemia^					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	77 / 3304 (2,3%)	77 / 3305 (2,3%)	1,00 (0,73; 1,37) p=0,9985	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9985
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	14 / 2149 (0,7%)	28 / 2149 (1,3%)	0,50 (0,26; 0,95) p=0,0334	-0,01 (-0,01; 0,00) NNT=154 (81; 1572) p=0,0299
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			2,00 (0,97; 4,11)	0,01 (0,00; 0,02)
Nadmierna utrata płynów					
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (EMPA-KIDNEY CTR 2022)	98 / 3304 (3,0%)	90 / 3305 (2,7%)	1,09 (0,82; 1,44) p=0,5526	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,5525
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	127 / 2149 (5,9%)	90 / 2149 (4,2%)	1,41 (1,08; 1,84) p=0,0104	0,02 (0,00; 0,03) NNH=59 (34; 242) p=0,0099
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,77 (0,52; 1,14)	-0,02 (-0,04; 0,00)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

** W badaniu EMPA-KIDNEY raportowano „ciężkie zakażenia genitalne”, a w badaniu DAPA-CKD – ciężkie zdarzenia niepożądane „bakteryjne zakażenia dróg moczowo-płciowych”.

† W badaniu EMPA-KIDNEY raportowano zdarzenie „cukrzycowa kwasica ketonowa”, a w badaniu DAPA-CKD – zdarzenia „ustalona lub prawdopodobna cukrzycowa kwasica ketonowa”.

W tym 1 pacjent bez wyjściowo obecnej cukrzycy.

‡ W badaniu EMPA-KIDNEY raportowano zdarzenia „amputacja w obrębie kończyny dolnej”, a w badaniu DAPA-CKD – „amputacja”.

^ W badaniu EMPA-KIDNEY raportowano zdarzenia hipoglikemii określone jako „severe”, a w badaniu DAPA-CKD – jako „major”.

Przerwanie leczenia

Leczenie empagliflozyną w badaniu EMPA-KIDNEY prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka przerwania leczenia w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniu DAPA-CKD obserwowano natomiast nieistotny statystycznie trend w kierunku zmniejszenia ryzyka przerwania leczenia w wyniku zastosowania dapagliflozyny. W porównaniu pośrednim ryzyko przerwania terapii empagliflozyną było porównywalne do prawdopodobieństwa przerwania leczenia dapagliflozyną; RR=0,98 [95% CI: 0,82; 1,17]; RD = -0,01 [95% CI: -0,04; 0,02]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Przerwanie leczenia [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	557 / 3304 (16,9%)	640 / 3305 (19,4%)	0,87 (0,79; 0,96) p=0,0082	-0,03 (-0,04; -0,01) NNT=40 (23; 154) p=0,0081
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	274 / 2152 (12,7%)	309 / 2152 (14,4%)	0,89 (0,76; 1,03) p=0,1193	-0,02 (-0,04; 0,00) p=0,1189
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			0,98 (0,82; 1,17)	-0,01 (-0,04; 0,02)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego

W obu badaniach włączonych do porównania pośredniego częstość przerwania terapii inhibitorem SGLT2 z powodu zdarzenia niepożądanego była zbliżona do częstości tego zdarzenia w grupach kontrolnych. W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnej różnicy w ryzyku przerwania leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego pomiędzy chorymi przyjmującymi empagliflozynę i dapagliflozynę: RR=1,04 [95% CI: 0,73; 1,48]; RD=0,00 [95% CI: -0,02; 0,02]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 61. Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	117* / 3304 (3,5%)	117* / 3305 (3,5%)	1,00 (0,78; 1,29) p=0,9981	0,00 (-0,01; 0,01) p=0,9981
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	118 / 2149 (5,5%)	123 / 2149 (5,7%)	0,96 (0,75; 1,23) p=0,7403	0,00 (-0,02; 0,01) p=0,7403
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,04 (0,73; 1,48)	0,00 (-0,02; 0,02)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

Przerwanie leczenia z innej przyczyny niż zdarzenie niepożądane

W badaniach pierwotnych pacjenci w grupach inhibitorów SGLT2 przerywali leczenie z powodów innych niż zdarzenie niepożądane rzadziej niż chorzy w grupach kontrolnych, przy czym efekt empagliflozyny w badaniu EMPA-KIDNEY spełnił kryterium istotności statystycznej, a w badaniu DAPA-CKD odnotowano nieistotny statystycznie trend liczbowy. W porównaniu pośrednim ryzyko przerwania leczenia z przyczyn innych niż zdarzenie niepożądane u chorych leczonych empagliflozyną i dapagliflozyną było porównywalne: RR=1,00 [95% CI: 0,79; 1,27]; RD = -0,02 [95% CI: -0,04; 0,00].

Tabela 62. Przerwanie leczenia z innej przyczyny niż zdarzenie niepożądane [EMPA vs DAPA]

Porównanie	Badanie (źródło)	Interwencja n/N (%)	Kontrola n/N (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
EMPA vs placebo	EMPA-KIDNEY (Herrington 2023)	440* / 3304 (13,3%)	523* / 3305 (15,8%)	0,84 (0,75; 0,95) p=0,0039	-0,03 (-0,04; -0,01) NNH=40 (24; 124) p=0,0038
DAPA vs placebo	DAPA-CKD (Heerspink 2020b)	156* / 2152 (7,2%)	186* / 2152 (8,6%)	0,84 (0,68; 1,03) p=0,0914	-0,01 (-0,03; 0,00) p=0,0908
EMPA vs DAPA	Porównanie pośrednie			1,00 (0,79; 1,27)	-0,02 (-0,04; 0,00)

* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Jardiance):

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w wykazie substancji pomocniczych (rdzeń tabletki: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian; Otoczek tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol (400), tlenek żelaza żółty (E172)).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Kwasica ketonowa

U pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2, w tym empagliflozyną, zgłaszano przypadki kwasicy ketonowej, w tym przypadki zagrażające życiu i zakończone zgonem. W niektórych przypadkach obraz kliniczny

był nietypowy, tylko z umiarkowanym zwiększeniem stężenia glukozy we krwi, poniżej 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie wiadomo, czy zastosowanie większych dawek empagliflozyny zwiększa ryzyko kwasicy ketonowej. Mimo że prawdopodobieństwo wystąpienia kwasicy ketonowej jest mniejsze u pacjentów bez cukrzycy, zgłaszano takie przypadki również u tych pacjentów.

Należy uwzględnić ryzyko kwasicy ketonowej w razie wystąpienia niespecyficzných objawów, takich jak: nudności, wymioty, jadłowstręt, ból brzucha, silne pragnienie, zaburzenia oddychania, splątanie, niezwykle zmęczenie lub senność. W razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie zbadać pacjentów, czy nie występuje u nich kwasica ketonowa, niezależnie od stężenia glukozy we krwi.

Należy natychmiast przerwać leczenie empagliflozyną u pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem kwasicy ketonowej.

Należy przerwać leczenie u pacjentów hospitalizowanych z powodu dużych zabiegów chirurgicznych lub ostrych ciężkich chorób. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń ciał ketonowych. Preferowane jest oznaczanie stężenia ciał ketonowych we krwi, niż w moczu. Leczenie empagliflozyną można wznowić, gdy stężenie ciał ketonowych będzie prawidłowe, a stan pacjenta ustabilizuje się.

Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną należy rozważyć czynniki w wywiadzie predysponujące pacjenta do kwasicy ketonowej.

Do pacjentów ze zwiększonym ryzykiem kwasicy ketonowej zalicza się osoby z małą rezerwą czynnościową komórek beta (np. pacjenci z cukrzycą typu 2 i małym stężeniem peptydu C lub późno ujawniającą się cukrzycą autoimmunologiczną dorosłych - ang. latent autoimmune diabetes in adults - LADA lub pacjenci z zapaleniem trzustki w wywiadzie), pacjentów ze stanami prowadzącymi do ograniczenia przyjmowania pożywienia lub z ciężkim odwodnieniem pacjentów, którym zmniejszono dawkę insuliny oraz pacjentów ze zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę z powodu ostrej choroby, zabiegu chirurgicznego lub nadużywania alkoholu. U tych pacjentów należy ostrożnie stosować inhibitory SGLT2.

Nie zaleca się wznowiania leczenia inhibitorem SGLT2 u pacjentów, u których wcześniej wystąpiła kwasica ketonowa podczas stosowania inhibitora SGLT2, chyba że zidentyfikowano i usunięto inną wyraźną przyczynę.

Produktu leczniczego Jardiance nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1. Dane z programu badań klinicznych u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały zwiększone, częste występowanie kwasicy ketonowej u pacjentów leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg i 25 mg jako uzupełnienie insuliny w porównaniu z placebo.

Niewydolność nerek

Ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR <20 ml/min/1,73 m².

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m² dawka dobową empagliflozyny to 10 mg.

Działanie hipoglikemizujące empagliflozyny jest zależne od czynności nerek i jest zmniejszone u pacjentów z eGFR <45 ml/min/1,73 m² i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów eGFR <30 ml/min/1,73 m².

Monitorowanie czynności nerek

Zaleca się ocenę czynności nerek w następujący sposób:

- Przed rozpoczęciem leczenia empagliflozyną i okresowo podczas leczenia, tzn. co najmniej raz na rok.
- Przed rozpoczęciem leczenia jakimkolwiek innym jednocześnie stosowanym produktem leczniczym, który może mieć niekorzystny wpływ na czynność nerek.

Ryzyko zmniejszenia objętości płynów

Z uwagi na mechanizm działania inhibitorów SGLT2, diureza osmotyczna towarzysząca glukozurii może spowodować nieznacznie zmniejszenie ciśnienia krwi. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów, dla których taki spadek ciśnienia krwi spowodowany przez empagliflozynę mógłby stanowić zagrożenie, takich jak pacjenci z rozpoznaną chorobą układu krążenia, pacjenci stosujący leczenie przeciwnadciśnieniowe z epizodami niedociśnienia w wywiadzie lub pacjenci w wieku 75 i więcej lat.

W przypadku stanów, które mogą prowadzić do utraty płynów przez organizm (np. choroba przewodu pokarmowego) zaleca się dokładne monitorowanie stanu nawodnienia (np. badanie przedmiotowe, pomiar ciśnienia krwi, testy laboratoryjne włącznie z oznaczeniem hematokrytu) i stężenia elektrolitów u pacjentów przyjmujących empagliflozynę. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną do czasu wyrównania utraty płynów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wpływ empagliflozyny na wydalanie glukozy z moczem związany jest z diurezą osmotyczną, co może mieć wpływ na stan nawodnienia. Pacjenci w wieku 75 i więcej lat mogą być w większym stopniu zagrożeni wystąpieniem zmniejszenia objętości płynów. Większa liczba takich pacjentów leczonych empagliflozyną miała działania niepożądane związane ze zmniejszeniem objętości płynów w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. W związku z tym należy zwracać szczególną uwagę na przyjmowaną objętość płynów w razie jednoczesnego podawania z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do zmniejszenia objętości płynów (np. leki moczopędne, inhibitory ACE).

Powikłane zakażenia dróg moczowych

U pacjentów otrzymujących empagliflozynę zgłaszano przypadki powikłanych zakażeń dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznice moczopochodną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia empagliflozyną u pacjentów z powikłanym zakażeniem dróg moczowych.

Martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera)

Zgłaszano przypadki martwiczego zapalenia powięzi krocza (znanego także jako zgorzel Fourniera) u pacjentów płci żeńskiej i męskiej z cukrzycą przyjmujących inhibitory SGLT2. Jest to rzadkie, ale ciężkie i mogące zagrażać życiu zdarzenie, które wymaga pilnej interwencji chirurgicznej i antybiotykoterapii.

Pacjentom należy zalecić, aby zgłosili się do lekarza, jeśli wystąpi u nich zespół objawów, takich jak ból, wrażliwość na dotyk, rumień lub obrzęk w okolicy zewnętrznych narządów płciowych lub krocza, z jednoczesną gorączką lub uczuciem rozbicia. Należy pamiętać o tym, że martwicze zapalenie powięzi może być poprzedzone zakażeniem narządów układu moczowo-płciowego lub ropniem krocza. Jeśli podejrzewa się wystąpienie zgorzeli Fourniera, należy przerwać stosowanie produktu Jardiance i niezwłocznie rozpocząć leczenie (w tym antybiotykoterapię oraz chirurgiczne opracowanie zmian chorobowych).

Amputacje w obrębie kończyn dolnych

W długoterminowych badaniach klinicznych innego inhibitora SGLT2 zaobserwowano zwiększoną częstość przypadków amputacji w obrębie kończyn dolnych (szczególnie palucha). Nie wiadomo, czy jest to „efekt klasy leków”. Podobnie jak w przypadku wszystkich chorych na cukrzycę, ważna jest edukacja pacjentów dotycząca profilaktycznej pielęgnacji stóp.

Uszkodzenie wątroby

W badaniach klinicznych obejmujących empagliflozynę zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy empagliflozyną a uszkodzeniem wątroby.

Zwiększenie wartości hematokrytu

Obserwowano zwiększenie wartości hematokrytu podczas leczenia empagliflozyną.

Przewlekła choroba nerek

Leczenie empagliflozyną może być bardziej skuteczne u pacjentów z albuminurią.

Choroba naciekowa lub kardiomiopatia takotsubo

Nie prowadzono specyficznych badań u pacjentów z chorobą naciekową lub kardiomiopatią takotsubo. Z tego powodu nie określono skuteczności u tych pacjentów.

Laboratoryjna analiza moczu

Z uwagi na mechanizm działania produktu Jardiance, pacjenci przyjmujący go będą mieć dodatni wynik testu na zawartość glukozy w moczu.

Wpływ na badanie stężenia 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Nie zaleca się monitorowania kontroli glikemii za pośrednictwem badania stężenia 1,5-AG, ponieważ oznaczanie stężenia 1,5-AG nie jest miarodajne w ocenie kontroli glikemii u pacjentów przyjmujących inhibitory SGLT2. Zaleca się stosowanie innych metod monitorowania kontroli glikemii.

Laktoza

Tabletki produktu leczniczego zawierają laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Każda tabletkę zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Wpływ na płodność, ciążę i laktacjęCiąża

Brak danych dotyczących stosowania empagliflozyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały, że empagliflozyna przechodzi przez barierę łożyskową w bardzo ograniczonym stopniu w późnym okresie ciąży, ale nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na wczesny rozwój zarodkowy. Jednakże badania na zwierzętach wykazały niekorzystny wpływ na rozwój pourodzeniowy. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Jardiance w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania empagliflozyny do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie empagliflozyny do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Produkt Jardiance nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem produktu Jardiance na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność.

Działania niepożądanePodsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania*Przewlekła choroba nerek*

W badaniu EMPA-KIDNEY wzięli udział pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (N = 6 609) i otrzymywali 10 mg empagliflozyny lub placebo. Około 44% pacjentów było chorych na cukrzycę typu 2. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu EMPA-KIDNEY były dna moczanowa (empagliflozyna 7,0% w porównaniu z placebo 8,0%) i ostre uszkodzenie nerek (empagliflozyna 2,8% w porównaniu z placebo 3,5%), które zgłaszano częściej u pacjentów przyjmujących placebo. Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania empagliflozyny był zasadniczo spójny w badanych wskazaniach.

Wykaz działań niepożądanych w postaci tabeli

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane - sklasyfikowane według grup układowo- narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA – zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali empagliflozynę w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo.

Działania niepożądane są wymienione według bezwzględnej częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowana jest następująco: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 63. Wykaz działań niepożądanych (MedDRA) obserwowanych w badaniach prowadzonych z kontrolą placebo i zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w postaci tabeli [ChPL Jardiance]

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	kandydoza pochwy, zapalenie pochwy i sromu, zapalenie żołądki i inne zakażenia narządów płciowych zakażenie dróg moczowych (w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek i posocznica moczopochodna)	-	Martwicze zapalenie powięzi Krocza (zgorzel Fourniera)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia (przystosowaniu w skojarzeniu z pochodną sulfonylo-mocznika lub insuliną)	Pragnienie	Kwasica ketonowa	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	-	zaparcie	-	-	-

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	świąd (uogólniony) wysypka	Pokrzywka obrzęk naczyńioruchowy	-	-
Zaburzenia naczyniowe	Zmniejszenie objętości płynów	-	-	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Zwiększone oddawanie moczu	dyzuria	-	cewkowo-śródmiaższowe zapalenie nerek
Badania diagnostyczne	-	Zwiększenie stężenia lipidów w surowicy	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi i (lub) zmniejszenie współczynnika filtracji kłębuszkowej zwiększenie hematokrytu	-	-

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacja dot. bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance przejrano strony internetowe:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

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

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. suspected adverse drug reactions) – bazy European database of suspected adverse drug reaction report (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, bazy VigiAccess prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center oraz bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) prowadzonej przez FDA.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase⁴, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia.

Z danych na dzień 27.10.2023 r. wynika, że całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych dla produktu leczniczego Jardiance od czasu wprowadzenia leku na rynek to 33 477.

Większość raportowanych potencjalnych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zakażenia i zarażenia pasożytnicze (15% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: zakażenia grzybicze – 1 765, zakażenie dróg moczowych – 1 697, martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) – 531). Kolejno najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane to zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: cukrzycowa kwasica ketonowa – 2456, kwasica ketonowa – 964, cukrzycowa kwasica ketonowa o normalnej zawartości glukozy we krwi – 870) i zaburzenia badań diagnostycznych (11% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: spadek masy ciała – 1 550, zwiększenie stężenia glukozy we krwi – 1 317, zwiększenie poziomu hemoglobiny glikowanej - 567).

ADRReports

Z danych na dzień 27.10.2023 r.⁵ u chorych leczonych Jardiance (bez rozróżnienia na poszczególne wskazania, data odcięcia danych: 23.10.2023 r.). Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych dla produktu leczniczego Jardiance w bazie wyniosła 17 526. Najczęściej zgłaszane podejrzenia działania niepożądane należały do grupy: zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 5 242, zakażenia i zarażenia pasożytnicze – 4 633 i zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - 2 476.

⁴ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 27.10.2023 r.]

⁵ <https://www.adrreports.eu/pl/search.html#> [dostęp: 27.10.2023 r.]

FAERS

W bazie FDA⁶ (stan na 27.10.2023 r.) odnotowano łącznie 24 227 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 13 142 przypadków ciężkich (ang. *serious cases*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 769 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu produktu leczniczego Jardiance, należały (przedstawiono 5 najczęstszych): cukrzycowa kwasica ketonowa – 2 817 (11,63%), zakażenia grzybicze – 1 511 (6,24%), zwiększenie stężenia glukozy we krwi – 1 297 (5,35%), spadek masy ciała – 1 181 (4,87%) oraz kwasica ketonowa – 1 127 (4,65%).

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazuje się na możliwość stosowania ACEi lub ARB. We wszystkich wytycznych wskazuje się na możliwość leczenia inhibitorami SGLT-2, które mogą być stosowane w połączeniu z ACEi lub ARB, a także w monoterapii. W odnalezionych dokumentach nie wskazuje się na przewagę jednego z inhibitorów SGLT-2.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC), w ramach której u pacjentów stosuje się leki hamujące układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) oraz dapagliflozynę dodaną do SoC.

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u osób dorosłych w populacji zgodnej ze złożonym wnioskiem o refundację, tj. u chorych:

- z szacowaną wielkością przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii; lub
- z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono 32 publikacje opisujące następujące cztery badania pierwotne:

- EMPA-KIDNEY (3 publikacje, EMPA vs placebo);
- EMPA-REG RENAL (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- EMPRA (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- DAPA-CKD (27 publikacji, DAPA vs placebo).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną terapii empagliflozyną 10 mg we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN. Autorzy analiz Wnioskodawcy dodatkowo uzyskali niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu (PChN), który włączono do analizy jako potencjalne źródło dodatkowych danych, niezawartych w odnalezionych publikacjach – raport przekazano także Agencji celem weryfikacji.

Dodatkowo do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego włączono badania wtórne:

- dwa przeglądy z metaanalizą sieciową (Lin 2022, Ameri 2022);
- dwa przeglądy z metaanalizą klasyczną (Qu 2021, Yip 2022);
- przegląd systematyczny bez metaanalizy (Garcia Sanchez 2022).

Jednakże obejmowały one wyniki dla inhibitorów SGLT2 ogółem, a nie wyłącznie dla ocenianej interwencji (EMPA).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

⁶ FAERS Jardiance: <https://fis.fda.gov/sense/app> [dostęp: 27.10.2023 r.]

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę należy brak możliwości przeprowadzenia ilościowej metaanalizy wyników dla odnalezionych 3 pierwotnych badań RCT oceniających wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB bez udziału inhibitora SGLT2i (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL, EMPRA) z uwagi na istotne różnice. Ponadto nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z dapagliflozyną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Wyniki analizy skuteczności

Badanie EMPA-KIDNEY

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego tj. progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń o 28% w porównaniu do grupy placebo. Liczba zarejestrowanych zdarzeń wynosiła odpowiednio 432 (13,1%) i 558 (16,9%), 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny wynosił 0,72 [95% CI: 0,64; 0,82], [redacted]. Wykazany efekt był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wyjściową wartość eGFR, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków. W analizie składowych złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 384 (11,6%) vs 504 (15,2%), 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], $p < 0,001$ w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 59 (1,8%) vs 69 (2,1%), 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,84 [95% CI: 0,60; 1,19], [redacted].

W grupie empagliflozyny obserwowano istotnie, o 14% niższe ryzyko hospitalizacji (pierwszej i kolejnych) bez względu na przyczynę: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y, HR=0,86 [95% CI: 0,78; 0,95], $p=0,003$. W wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego istotnie, [redacted] zmniejszone zostało także ryzyko pierwszej hospitalizacji: 29,1% vs 31,3%; HR=[redacted].

Ryzyko wystąpienia progresji choroby nerek zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy tj. czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych było istotnie zmniejszone w grupie leczonej empagliflozyną, o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], [redacted]. Modyfikacja definicji progresji choroby nerek poprzez uwzględnienie składowych schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej) nie zmieniała wniosków z przedstawionej oceny (4,8% vs 6,7%; HR=0,69 [95% CI: 0,56; 0,85], [redacted]). Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego i istotny statystycznie na korzyść empagliflozyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- schyłkowej niewydolności nerek tj. rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki (3,3% vs 4,8%; HR=0,67 [95% CI: 0,52; 0,85], [redacted] – zmniejszenie ryzyka o 33%);
- trwałego spadku wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m² (3,5% vs 5,1%; HR=0,69 [95% CI: 0,54; 0,87], [redacted] – zmniejszenie ryzyka o 31%);
- trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$ (10,9% vs 14,3%; HR=0,70 [95% CI: 0,61; 0,81], [redacted] – zmniejszenie ryzyka o 30%).

Zgon z przyczyn nerkowych wystąpił tylko u 4 pacjentów w grupie EMPA i 4 pacjentów w grupie kontrolnej, a wynik porównania grup nie był istotny statystycznie (0,1% vs 0,1%; HR=0,90 [95% CI: 0,22; 3,66]).

Porównanie pośrednie EMPA vs DAPA

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały, że w populacji chorych z PChN przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB lub niemogących przyjmować takiego leczenia skuteczność empagliflozyny jest porównywalna do skuteczności dapagliflozyny w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych nerkowych i innych punktów końcowych z komponentem nerkowym, tj. pozwala na uzyskanie zbliżonej redukcji ryzyka (różnice nieistotne statystycznie):

- progresji choroby nerek zdefiniowanej jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek, trwały spadek eGFR o znaczny odsetek względem wartości wyjściowej

(różne warianty definicji) lub zgon z przyczyn nerkowych – w każdym analizowanym wariantcie definicji różniących się wymaganą wielkością redukcji eGFR: HR=1,11 [95% CI: 0,89; 1,38]; HR= [redacted]; HR= [redacted]; odpowiednio dla definicji uwzględniających trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 57\%$;

- schyłkowej niewydolności nerek zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki (definicja zastosowana w badaniu EMPA-KIDNEY): HR=1,02 [95% CI: 0,69; 1,50];
- schyłkowej niewydolności nerek wg rozszerzonej definicji (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek): HR= [redacted];
- trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek (do < 10 lub < 15 ml/min/1,73 m²): HR=1,03 (95% CI: 0,72; 1,48);
- zgonu z przyczyn nerkowych: RR=3,03 [95% CI: 0,37; 24,79] – przy bardzo małych liczbach zdarzeń w obu badaniach (4 vs 4 dla EMPA oraz 2 vs 6 dla DAPA);
- progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (definicja progresji choroby nerek ze składową trwałą utratą eGFR o $\geq 50\%$): HR= [redacted].

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie EMPA-KIDNEY

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa (wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia podlegające specjalnemu monitorowaniu i inne zdarzenia niepożądane związane z pytaniem badawczym) w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%), uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz objawowe odwodnienie (2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i u jednego chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z wymienionych różnic nie była istotna statystycznie.

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej: różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR=0,94 [95% CI: 0,88; 1,00], $p=0,0394$; NNT=41 [95% CI: 22; 832]. W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR=0,69 [95% CI: 0,48; 1,00], $p=0,0497$; NNT=158 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR=0,84 [95% CI: 0,72; 0,98], $p=0,0309$; NNT=68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do przyczyn hospitalizacji sklasyfikowanych jako „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (0,6% vs 1,1%; RR=0,57 [95% CI: 0,33; 0,99], $p=0,0452$; NNT=221 [95% CI: 113; 6332]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,2% vs 8,5%; RR=0,84 [95% CI: 0,71; 0,99], $p=0,0403$; NNT=74 [95% CI: 38; 1594]). Pozostałe kategorie przyczyn hospitalizacji notowano w częstościach porównywalnych w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

Do przerwania leczenia dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR=0,87 [95% CI: 0,79; 0,96], $p=0,0082$; NNT=40 [95% CI: 23; 154]. Ciężkie zdarzenia niepożądane były częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica nieistotna statystycznie), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica nieistotna statystycznie) lub nieznanne (6,5% vs 7,7%; różnica nieistotna statystycznie). W grupie EMPA nieznacznie częściej niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica nieistotna statystycznie). Istotnie częściej w grupie EMPA w porównaniu z grupą placebo stwierdzano przerwanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR=2,72 [95% CI: 1,14; 6,45], $p=0,0237$; NNH=276 (95% CI: 151; 1626).

Porównanie pośrednie EMPA vs DAPA

Porównywane terapie związane były ze zbliżonym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,08 [95% CI: 0,97; 1,20]; RD=0,02 [95% CI: -0,02; 0,06]), jak również każdego z ciężkich zdarzeń wytypowanych w badaniach pierwotnych jako potencjalnie związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 – zakażenia dróg moczowych (RR=0,72 [95% CI: 0,33; 1,56]; RD=0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]), zakażenia genitalnego (RR=0,33 [95% CI: 0,00; 23,47]; RD=0,000 [95% CI: -0,002; 0,001]), hiperkaliemii (RR=1,68 [95% CI: 0,61; 4,62]; RD= -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), ostrego uszkodzenia nerek (RR=1,05 [95% CI: 0,65; 1,70]; RD = 0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]) i odwodnienia (RR=2,91 [95% CI: 0,68; 12,5]; RD=0,004 [95% CI: -0,002; 0,009]).

Terapie porównywanymi inhibitorami SGLT2 nie różniły się także w sposób istotny pod względem ryzyka występowania pozostałych zdarzeń analizowanych w kontekście potencjalnego związku ze stosowaniem leków z tej grupy – cukrzycowej kwasicy ketonowej (RR=25,00 [95% CI: 0,62; 1014,88]; RD=0,002 [95% CI: 0,000; 0,004]), amputacji w obrębie kończyny dolnej (RR=1,63 [95% CI: 0,78; 3,42]; RD=0,005 [95% CI: -0,004; 0,013]), złamania (RR=0,88 [95% CI: 0,59; 1,30]; RD= -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), poważnej hipoglikemii (RR=2,00 [95% CI: 0,97; 4,11]; RD=0,01 [95% CI: 0,00; 0,02]) ani [redacted]

Ponadto w porównaniu pośrednim przyjmowanie empagliflozyny i dapagliflozyny związane było ze zbliżonym ryzykiem przerwania leczenia ogółem (RR=0,98 [95% CI: 0,82; 1,17]; RD= -0,01 [95% CI: -0,04; 0,02]), jak i z powodu zdarzenia niepożądanego (RR=1,04 [95% CI: 0,73; 1,48]; RD=0,00 [95% CI: -0,02; 0,02]) lub innej przyczyny (RR=1,00 [95% CI: 0,79; 1,27]; RD= -0,02 [95% CI: -0,04; 0,00]).

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN oraz:

- eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii; lub
- eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Technika analityczna i porównywane interwencje

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania EMPA+SoC vs SoC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania EMPA+SoC vs DAPA+SoC.

Perspektywa

Porównania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego - podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tj. NFZ i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Horyzont czasowy

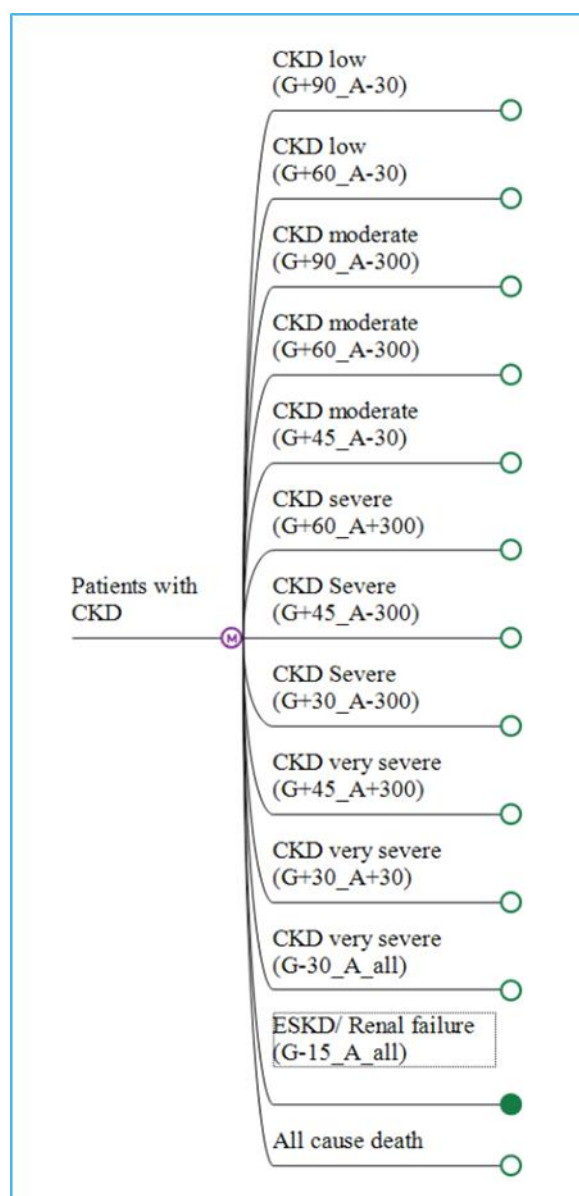
Przyjęto dożywotni horyzont czasowy dla CUA oraz roczny dla przeprowadzonej analizy CMA.

Model

Wnioskodawca przedłożył wersję globalnego modelu farmakoekonomicznego skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel, opartego o mikrosymulacje i stany zdrowotne modelu Markowa, który został przystosowany do warunków polskich.

W modelu przyjęto długość cyklu wynoszący 1 rok. W każdej próbie symulacji losowano jeden profil (rekord) z bazy 1 000 pacjentów. Stany zdrowotne zostały zdefiniowane zgodnie z klasyfikacją KDIGO (szczegóły przedstawiono na rysunku i tabeli poniżej). Ryzyko wystąpienia powikłań PChN w modelu zależy od poziomów eGFR, uACR i innych czynników ryzyka. W przypadku wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek określono podstany zdrowotne i powikłania w zależności od rodzaju zastosowanego leczenia nerkozastępczego.

Zgon jest stanem absorbującym w modelu. Każdemu stanowi zdrowia uwzględnionemu w modelu przypisane są odpowiednie koszty oraz wartości użyteczności.



Rysunek 2. Podział stanów zdrowotnych zastosowany w modelu ekonomicznym

Tabela 64. Podział stanów zdrowotnych uwzględnionych w modelu według KDIGO [AE Wnioskodawcy]

Nazwa stanu zdrowia wykorzystana w modelu	Stany zdrowotne wg klasyfikacji KDIGO	Przedziały progowe eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Poziom uACR (mg/g)
G+90_A-30	G1 * A1	≥ 90	< 30
G+90_A-300	G1 * A2	≥ 90	30-300
G+90_A+300	G1 * A3	≥ 90	>300
G+60_A-30	G2 * A1	60-89	< 30
G+60_A-300	G2 * A2	60-89	30-300
G+60_A+300	G2 * A3	60-89	>300
G+45_A-30	G3a * A1	45-59	< 30
G+45_A-300	G3a * A2	45-59	30-300
G+45_A+300	G3a * A3	45-59	>300
G+30_A-30	G3b * A1	30-44	< 30
G+30_A-300	G3b * A2	30-44	30-300
G+30_A+300	G3b * A3	30-44	30-300

G+15_A-30	G4 * A1	15-29	< 30
G+15_A-300	G4 * A2	15-29	30-300
G+15_A+300	G4 * A3	15-29	>300
G-15_A-30	G5 * A1	< 15	< 30
G-15_A-300	G5 * A2	< 15	30-300
G-15_A+300	G5 * A3	< 15	>300

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów

Podstawowe wartości wejściowe dot. pacjentów w modelu (m.in. wiek, początkowa wartość wskaźnika eGFR i aUCR, stosowana terapia inhibitorami ACEi/ARB) określono na podstawie badania RCT EMPA-KIDNEY oraz z opublikowanych rejestrów klinicznych.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące parametry dot. skuteczności klinicznej:

- Progresa przewlekłej choroby nerek

W celu określenia ryzyka progresji PChN uwzględniono wartość współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz wartość wskaźnika albumina/kreatynina w moczu. Autorzy analizy wskazują, iż w modelu farmakoekonomicznym udostępnionym przez Wnioskodawcę do modelowania spadku eGFR u pacjentów z postępującą PChN wykorzystano dane z badania kohortowego Grams 2021⁷, w którym oceniano progresję eGFR oraz albuminurii według klasyfikacji KDIGO u 3 939 chorych z przewlekłą niewydolnością nerek.

W przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie nerkozastępcze (hemodializoterapia lub dializoterapia otrzewnowa) przyjęto stałą wartość eGFR ze względu na brak możliwości wykonania pomiarów. W przypadku przeszczepienia nerki pacjent przechodzi do stadium PChN G3 A1 (wg KDIGO), a następnie wznawiana jest symulacja spadku eGFR i uACR.

Natomiast do modelowania progresji albuminurii według wartości wskaźnika uACR u chorych z PChN w czasie wykorzystano dane z publikacji Coresh 2019⁸, gdzie opisano zmiany wartości wskaźnika uACR u pacjentów z PChN. Zmiana uACR była konsekwentnie związana z późniejszym ryzykiem wystąpienia schyłkowej niewydolności nerek.

- Powikłania według stanów zdrowotnych

W modelu wyszczególniono następujące ostre zdarzenia i długoterminowe powikłania:

- schyłkowa niewydolność nerek (ang. end-stage kidney disease ESKD),
- choroby sercowo-naczyniowe (zawał serca, udar niedokrwieny mózgu, dławica piersiowa, niewydolność serca),
- powikłania (takie jak cukrzyca czy nadciśnienie tętnicze),
- zaburzenia metaboliczne i mineralne oraz zaburzenia kostne (w tym złamania, wtórna nadczynność przytarczyc, hipokalcemia i hiperfosfatemia),
- zakażenia (układu oddechowego, moczowo-płciowego, żołądkowo-jelitowego, krwi itp.),
- ostre uszkodzenie nerek (AKI, z ang. acute kidney injury),
- niedokrwistość,
- inne (hiperurykemia/dna moczanowa, hiperkaliemia i kwasica metaboliczna),
- hospitalizacje niezależnie od przyczyny (jako alternatywa dla powikłań wyszczególnionych powyżej).

⁷ Grams ME, Surapaneni A, Appel LJ, Lash JP, Hsu J, Diamantidis CJ, Rosas SE, Fink JC, Scialla JJ, Sondheim J, Hsu CY, Cheung AK, Jaar BG, Navaneethan S, Cohen DL, Schrauben S, Xie D, Rao P, Feldman HI; CRIC study investigators. Clinical events and patient-reported out-come measures during CKD progression: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Aug 27;36(9):1685-1693.

⁸ Coresh, J., et al., Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *The lan-cet. Diabetes & endocrinology*, 2019. 7(2): p. 115-127.

- Śmiertelność

W modelu uwzględniono możliwość wystąpienia trzech rodzajów zgonów:

- zgon z jakiegokolwiek przyczyny; do oszacowania wykorzystane są dane kliniczne, stan zależny od eGFR i uACR;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; dostępne są dwie opcje: oszacowanie na podstawie danych klinicznych lub w oparciu o silnik predykcyjny; stan zależny od klas eGFR i uACR;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny wśród pacjentów otrzymujących leczenie nerkozastępcze.

Oprócz prawdopodobieństwa zgonu zależnego od powyższych przyczyn, wzięto także pod uwagę dane dotyczące zgonów według wieku i płci w Polsce w 2019 roku (dane dot. okresu przed pandemią COVID uznano za najbardziej wiarygodne).

Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące koszty bezpośrednie medyczne:

- Koszty analizowanych leków

Koszty EMPA

. Koszty SoC określono na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 01.07.2023 r., danych raportowanych przez NFZ dla inhibitorów ACE, leków z grupy ARB, leków moczopędnych oraz statyn biorąc pod uwagę rozkład częstości ich stosowania u pacjentów z PChN

Dodatkowo w ramach analizy CMA określono koszty

- Koszty stanów zdrowotnych PChN wg KDIGO

Koszty poszczególnych stanów zdrowotnych wyznaczonych w oparciu o klasyfikację KDIGO względem wartości wskaźnika eGFR oraz albuminurii występujących u pacjentów definiujących ryzyko wystąpienia następujących zdarzeń: konieczności opieki szpitalnej, wizyt ambulatoryjnych, wezwania karetki, wizyty na SOR oraz wizyty u lekarza rodzinnego. Koszty poszczególnych zdarzeń określono na podstawie kosztów odpowiednich świadczeń raportowanych przez NFZ.

- Koszty zdarzeń i powikłań klinicznych

Koszty zdarzeń i powikłań klinicznych oszacowano na podstawie danych raportowanych przez NFZ (dane dot. kosztów świadczeń danych JGP), danych publikowanych przez Poltransplant oraz poprzednich analiz ekonomicznych przedkładanych Agencji wraz z wnioskami refundacyjnymi.

Użyteczności stanów zdrowia

W celu odszukania wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwa przeglądy systematyczne (Cooper 2020⁹ oraz Elshahat 2020¹⁰), w których zaprezentowano wyniki badania użyteczność stanu zdrowia pacjentów z PChN, a także użyteczności dla pacjentów poddawanych dializoterapii oraz stanu po przeszczepieniu nerki. W ramach analizy podstawowej ostatecznie uwzględniono wartości użyteczności z pracy Jesky 2016¹¹ dotyczącej oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D-3L u pacjentów z PChN, którzy nie wymagają dializoterapii. Dla pozostałych zdarzeń i powikłań klinicznych autorzy analizy Wnioskodawcy przyjęli wartości uwzględnione w modelu globalnym.

Tabela 65. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności

Stan zdrowotny lub zdarzenie	Wartość	Źródło/Komentarz
Użyteczności stanów zdrowotnych według eGFR i uACR		
G+90_A-30	0,85	<i>Jesky 2016</i>
G+90_A-300	0,85	
G+90_A+300	0,85	

⁹ Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JJG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):310.

¹⁰ 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. *Barretti P, ed. PLoS ONE*. 2020;15(3):e0230512.

¹¹ Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Healthrelated quality of life impacts mortality but not progression to end-stage renal disease in pre-Dialysis chronic kidney disease: a prospective observational study. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165675.

G+60_A-30	0,85	
G+60_A-300	0,85	
G+60_A+300	0,85	
G+45_A-30	0,80	
G+45_A-300	0,80	
G+45_A+300	0,80	
G+30_A-30	0,80	
G+30_A-300	0,80	
G+30_A+300	0,80	
G+15_A-30	0,74	
G+15_A-300	0,74	
G+15_A+300	0,74	
G-15_A-30	0,73	
G-15_A-300	0,73	
G-15_A+300	0,73	
Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych		
Zawał mięśnia sercowego	-0,06	<i>Clarke 2002 (PS Beaudet 2014)</i>
Niestabilna dławica piersiowa	-0,09	
Udar niedokrwienny mózgu	-0,16	
Przewlekła niewydolność serca (hospitalizacja)	-0,11	
Przemijający atak niedokrwienny	-0,07	<i>Sullivan 2016</i>
Choroba tętnic obwodowych	-0,06	<i>Bagust 2005 (PS Beaudet 2014)</i>
Użyteczności w schyłkowej niewydolności nerek		
Dializoterapia otrzewnowa	0,58	<i>Liem 2008</i>
Hemodializoterapia	0,56	
Przeszczepienie nerki	0,71	<i>Lee 2005 (NICE 2021, ocena dapagliflozyny w leczeniu PChN)</i>
Utrata użyteczności z powodu schyłkowej niewydolności nerek		
Przeszczepienie nerki (leki immunosupresyjne po przeszczepie)	-0,01	<i>Peasgood 2016</i>
Ostre uszkodzenie nerek	-0,04	<i>Sullivan 2016</i>
Ostre uszkodzenie nerek - leczenie ambulatoryjne	-0,04	
Ostre uszkodzenie nerek - hospitalizacja	-0,04	
Złamania szyjki kości udowej	-0,07	
Inne złamania	-0,07	
Niedokrwistość	-0,08	<i>NICE 2022 (ocena niwolumabu z ipilimumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego)</i>
Rak nerki	-0,003	<i>Sullivan 2011 (MEPS)</i>
Rak urotelialny	-0,003	
Hospitalizacja niezależnie od przyczyny	-0,06	<i>Clarke 2002 (przyjęto wartość tożsamą dla zawału mięśnia sercowego)</i>
Utrata użyteczności z powodu innych zdarzeń klinicznych i AEs		
Amputacja nogi	-0,12	<i>Peasgood 2016</i>
Amputacja palucha	-0,12	
Amputacja stopy	-0,12	

Dyskontowanie

W analizie podstawowej CUA uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ze względu na długość przyjętego horyzontu czasowego w CMA nie dyskontowano kosztów.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 66. Wyniki analizy podstawowej EMPA+SoC vs SoC (CUA) – perspektywa NFZ/ wspólna

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	EMPA+SoC	SoC	EMPA+SoC	SoC
Koszt leków z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / 9 394	1 702	██████████ / 15 498	3 842
Koszt EMPA z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / 7 195	-	██████████ / *	-
Monitorowanie (koszty stanów) [PLN]	15 807	15 052	15 807	15 052
Zdarzenia niepożądane [PLN]	146	40	146	40
Leczenie nerkozastępcze [PLN]	50 732	81 460	50 761	81 503
ESKD (leczenie zachowawcze) [PLN]	505	549	505	549
Powikłania CVD [PLN]	30 118	27 114	30 250	27 229
Anemia [PLN]	207	191	207	191
Inne powikłania CKD [PLN]	840	761	840	761
Powikłania kostne [PLN]	5 253	4 621	5 253	4 621
Ostre uszkodzenie nerek [PLN]	3 608	3 636	3 608	3 636
Zakażenia [PLN]	5 787	5 291	5 787	5 291
Nowotwory [PLN]	44	32	44 zł	32
Koszt całkowity [PLN]	██████████ / 122 443	140 446	██████████ / 128 707	142 746
Koszt inkrementalny z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / -18 004		██████████ / -14 038	
Efekt [QALY]	7,11	6,26	7,11	6,26
Efekt inkrementalny [QALY]	0,84		0,84	
ICUR [zł/QALY]	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)		EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)	

*Nie przedstawiono.

Tabela 67. Wyniki analizy podstawowej EMPA+SoC vs DAPA+SoC (CMA) – perspektywa NFZ/ wspólna

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Koszt EMPA+SoC z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / 1 982,07	██████████ / 3 269,99
Koszt EMPA z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / 1 518,14	██████████ / 2 222,55
Koszt DAPA+SoC [PLN]	1 982,15	3 216,29
Koszt DAPA [PLN]	1 518,22	2 168,85
Koszt inkrementalny z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / -0,09	██████████ 53,69

Zgodnie z oszacowaniami CMA Wnioskodawcy EMPA+SoC ██████████ DAPA+SoC w wariantcie z RSS ██████████ odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. W wariantcie bez uwzględnienia RSS EMPA+SoC jest tańsze od DAPA+SoC o 0,09 PLN z perspektywy NFZ oraz EMPA+SoC jest droższe od DAPA+SoC o 53,69 PLN z perspektywy wspólnej.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] i 2 452,19 PLN odpowiednio w wariantach z i bez uwzględniania RSS (podane wartości dot. perspektywy wspólnej). [redacted]

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości EMPA+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

Wartość ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której inkrementalny koszt pomiędzy EMPA a DAPA wynosi zero to [redacted] (perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS).

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

CUA – EMPA+SoC vs DAPA+SoC

Deterministyczna analiza wrażliwości

W ramach CUA przeprowadzono jednokierunkową oraz scenariuszową analizę wrażliwości. Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 68. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy - CUA

Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
Użyteczność w stanie G-15_A-30	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G-15_A-300	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+15_A-30	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Efekt leczenia EMPA + SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Koszt przeszczepienia nerek od zmarłego dawcy	82 462 PLN	123 693 PLN	+/- 25% względem wartości podstawowej
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+45_A+300	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+30_A-30	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA2	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+30_A+300	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2	[redacted]	[redacted]	95% przedział ufności

Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA3			95% przedział ufności
Koszt hemodializy	73 158 PLN	109 737 PLN	+/- 25% względem wartości podstawowej

Tabela 69. Testowane założenia w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy - CUA

Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło
Horyzont czasowy – 10 lat	Dożywotni (około 50 lat)	10 lat	Założenie własne
Horyzont czasowy – 30 lat		30 lat	
Dyskontowanie 5% i 5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 5,0%	AOTMiT 2016
Brak dyskontowania	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	<u>Stopy dyskonta:</u> Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	AOTMiT 2016
Subpopulacja: pacjenci z cukrzycą typu 2	Populacja ITT badania EMPA-KIDNEY	Podgrupa pacjentów z cukrzycą typu 2	Analiza w podgrupach wyników badania EMPA-KIDNEY
Subpopulacja: pacjenci bez cukrzycy typu 2		Podgrupa pacjentów bez cukrzycy typu 2	
Ryzyko zgonu	Ryzyko zgonu z powodu CVD / nerek / bez konkretnej przyczyny	Ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny	Alternatywna opcja naliczania śmiertelności w modelu
Ryzyko terapii nerkozastępczej	Na podst. <i>Tangri 2016</i>	Na podst. <i>Major 2019</i>	Alternatywna opcja modelowania leczenia nerkozastępczego w modelu
Kontynuacja leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Zakończenie leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Kontynuacja leczenia po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Założenie własne
Zestaw użyteczności z badania EMPA-KIDNEY	Zestaw użyteczności z literatury	Zestaw użyteczności z badania EMPA-KIDNEY	Alternatywne, niepublikowane źródło danych w populacji zgodnej z wnioskowaną
			Założenie własne, symulacja warunków finansowych zgodnych z Ustawą 2011
Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)*	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (Ustawa 2011)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 PLN i nie wyższa niż 150 PLN) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w drugim etapie podwyższenia marży	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy probabilistycznej uwzględniono parametry, które mają największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. W toku przeprowadzania probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawca wykonał 250 powtórzeń PSA dla 250 pacjentów (łączna liczba powtórzeń mikrosymulacji wynosi $250 \times 250 = 62\,500$). Zgodnie z wynikami probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy prawdopodobieństwo, że dodanie produktu EMPA do SoC jest strategią kosztowo-użyteczną przy gotowości do płacenia w wysokości 175 926 PLN/QALY wynosi [redacted] z perspektywy NFZ w wariancie analizy z uwzględnieniem RSS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 70. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – CUA, perspektywa NFZ wariant z RSS

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektu zdrowotnego [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
Wynik analizy podstawowej	[redacted]	0,84	[redacted]
Średnia wartość z probabilistycznej analizy wrażliwości (SE)	[redacted]	0,80 (0,38)	[redacted]



Rycina 2. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – p. perspektywa NFZ wariant z RSS

CMA – EMPA+SoC vs DAPA+SoC

W ramach CMA przeprowadzono jednokierunkową oraz deterministyczną analizę wrażliwości. Alternatywne wartości parametrów wejściowych uwzględnione w analizie wrażliwości przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 71. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy - CMA

Wariant AW	Wartość / założenie w analizie podstawowej	Wartość / założenie w AW	Źródło / uzasadnienie
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
AW 2. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (do 31.12.2024)	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (Ustawa 2011)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 PLN i nie wyższa niż 150 PLN) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w pierwszym etapie podwyższenia marży	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
AW 3. Marże: hurtowa i detaliczna zgodnie z projektem nowelizacji ustawy refundacyjnej (od 01.01.2025)	Marża hurtowa: 5% Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania określonym w Art. 7 ust. 4 Ustawy o refundacji (Ustawa 2011)	Marża hurtowa: 6% (nie niższa niż 0,50 PLN i nie wyższa niż 150 PLN) Marża detaliczna: zgodnie ze schematem naliczania proponowanym w drugim etapie podwyższenia marży	W przypadku wprowadzenia proponowanej nowelizacji ustawy o refundacji leków, marże urzędowe ulegną podwyższeniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 72. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Komentarz do wnioskowanej populacji przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2. „Ocena analityków Agencji”.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo dla porównania EMPA+SoC vs DAPA+SoC przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej (płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Zasadność wyboru CUA oraz CMA oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca dla przeprowadzonych analiz przyjął odpowiednie horyzonty czasowe.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT w ramach CUA, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów Brak konieczności dyskontowania kosztów w ramach CMA ze względu na przyjęty roczny horyzont czasowy analizy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Dla CUA Wnioskodawca przedstawił deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości. Dla przeprowadzonej CMA Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości.

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

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Dane dotyczące skuteczności wnioskowanej technologii pochodzą z badania rejestracyjnego EMPA-KIDNEY, włączonego do analizy klinicznej produktu Jardiance. W związku z tym ograniczenia badania, przedstawione w AKL Jardiance 2023, odnoszą się również pośrednio do wyników analizy ekonomicznej. W szczególności, ze względu na względnie krótki okres obserwacji w badaniu RCT, założenie dotyczące utrzymywania się efektu klinicznego poza horyzontem badania wiąże się z niepewnością.

- *Modele oparte na mikrosymulacji charakteryzują się wysoką złożonością numeryczną i obliczeniową, a wykorzystane narzędzie kalkulacyjne (MS Excel) ma ograniczenia związane z czasem wykonywania obliczeń, przez co nie było możliwe wykonanie złożonych scenariuszy z dużą liczbą symulacji (indywidualnych pacjentów).*

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Dla przedstawionego porównania EMPA+SoC vs SoC wykonano analizę użyteczności kosztów, uzasadniając przyjętą technikę analityczną wynikami zidentyfikowanego w ramach AKL Wnioskodawcy badania EMPA-KIDNEY, w którym wykazano przewagę EMPA jako terapii dołączonej do SoC nad terapią SoC. Dla porównania EMPA+SoC vs DAPA+SoC w ramach AKL Wnioskodawcy nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane technologie. Wnioskowanie o braku istotnych różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa oparto o przeprowadzone porównanie pośrednie z uwzględnieniem odnalezionych badań RCT. Przyjęte wybory technik analitycznych należy uznać za prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Agencji przedstawiono źródła nieopublikowanych danych wykorzystanych w analizie.

Niektórych wartości użyteczności zaimplementowanych do modelu nie określono na podstawie przeglądu systematycznego, np. dla „utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych” autorzy analizy Wnioskodawcy przyjęli wartości uwzględnione w modelu globalnym na podstawie pracy Clarke 2002 opublikowanej 21 lat temu, która biorąc pod uwagę postęp w dziedzinie medycyny może nie odzwierciedlać utarty użyteczności pacjentów obecnie cierpiących na PChN. Analitycy Agencji nie dokonali wyszukiwania w celu odnalezienia alternatywnych źródeł wartości użyteczności. Należy wskazać, że uwzględnienie alternatywnych wartości użyteczności dla powyżej wskazanych zdarzeń będzie miało niewielki wpływ na wyniki analizy.

W ramach wariantu podstawowego CMA przyjęto koszty DAPA na podstawie ceny urzędowej Forxiga.

Biorąc pod uwagę wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy dla ww. wskazanego parametru odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych Agencji.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca wskazał, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną, walidację zewnętrzną oraz walidację konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji Wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono poprzez analizę wyników symulacji przy założeniu zerowych i skrajnych wartości kluczowych parametrów wprowadzonych do modelu, testowaniu powtarzalności wyników, analizą kodu programu. Za dodatkową formę walidacji wewnętrznej należy uznać przeprowadzoną jednokierunkową analizę wrażliwości.

W ramach walidacji konwergencji autorzy AE Wnioskodawcy dokonali wyszukiwania systematycznego analiz farmakoekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego, a także uzupełniająco wykonano poglądowy przegląd zasobów internetowych stron agencji HTA. W wyniku przeglądu systematycznego

zidentyfikowano trzy prace: Alnsasra 2023¹², Reifsnider 2020¹³ oraz Reifsnider 2022¹⁴. Wszystkie trzy prace dot. oceny EMPA w USA. W publikacji Alnsasra 2023 porównano koszty i roczną liczbę chorych wymagających leczenia zdarzeń nerkowych lub sercowo-naczyniowych EMPA vs DAPA. Natomiast w pracach Reifsnider 2020 i Reifsnider 2022 przedstawiono wyniki CUA dla porównania EMPA+SoC vs Soc na podstawie wyników w populacji: chorzy na T2DM ze współistniejącą PChN - podgrupy z badania EMPA-REG OUTCO-ME (wyniki wskazują na użyteczność kosztową EMPA+SoC vs SoC).

W ramach walidacji konwergencji autorzy analizy Wnioskodawcy porównali wyniki przedstawione w niniejszej AWA z wynikami obserwacyjnego badania długookresowego CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study; Grams 2021¹⁵) zidentyfikowanego w ramach szybkiego przeglądu (brak jest długoterminowych prac przedstawiających wyniki dla EMPA w omawianej populacji pacjentów), w której zaprezentowano m.in. wyniki dla skumulowanej częstości schyłkowej niewydolności nerek (ESKD), definiowanej jako czas do inicjacji terapii nerkozastępczej oraz przeżycia całkowitego. Wnioskodawca wskazuje, że wyniki odnalezionej pracy można uznać za zbliżone do prezentowanych w niniejszej AE biorąc pod uwagę wyjściowy wiek i stadium choroby nerek.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności obliczeń zawartych w analizie Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN w ramach wnioskowanej populacji.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania EMPA+SoC vs SoC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania EMPA+SoC vs DAPA+SoC.

Zgodnie z oszacowaniami CMA Wnioskodawcy EMPA+SoC [redacted] DAPA+SoC w wariantcie z RSS [redacted] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. W wariantcie bez uwzględnienia RSS EMPA+SoC jest tańsze od DAPA+SoC o 0,09 PLN z perspektywy NFZ oraz EMPA+SoC jest droższe od DAPA+SoC o 53,69 PLN z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] i 2 452,19 PLN odpowiednio w wariantcie z i bez uwzględniania RSS (podane wartości dot. perspektywy wspólnej).

¹² Alnsasra H, Tsaban G, Solomon A, Khalil F, Aboalhasan E, Azab AN, Azuri J, Hammerman A, Arbel R. Dapagliflozin versus empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2023 Aug 4;14:1227199.

¹³ Reifsnider OS, Kansal AR, Franke J, et al. Cost-effectiveness of empagliflozin in the UK in an EMPA-REG OUTCOME subgroup with type 2 diabetes and heart failure. *ESC Heart Failure.* 2020;7(6):3910-3918.

¹⁴ Reifsnider OS, Kansal AR, Wanner C, Pfarr E, Koitka-Weber A, Brand SB, Stargardt M, Wang C, Kuti E, Ustyugova A. Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients With Diabetic Kidney Disease in the United States: Findings Based on the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Am J Kidney Dis.* 2022 Jun;79(6):796-806.

¹⁵ Grams ME, Surapaneni A, Appel LJ, Lash JP, Hsu J, Diamantidis CJ, Rosas SE, Fink JC, Scialla JJ, Sondheim J, Hsu CY, Cheung AK, Jaar BG, Navaneethan S, Cohen DL, Schrauben S, Xie D, Rao P, Feldman HI; CRIC study investigators. Clinical events and patient-reported out-come measures during CKD progression: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2021 Aug 27;36(9):1685-1693.

W związku z przedstawieniem randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości EMPA+SoC nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SoC) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Wartość ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której inkrementalny koszt pomiędzy EMPA a DAPA wynosi zero to [redacted] (perspektywa NFZ, wariant z uwzględnieniem RSS).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy jest oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych empagliflozyny (produkt leczniczy Jardiance) w leczeniu populacji refundacyjnej, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie:

- od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Perspektywa

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

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy uwzględniający realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii przypadający na lipiec 2024 roku. W związku z powyższym horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 lipca 2024 r. do 30 czerwca 2026 r.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący obrazuje aktualny stan, w którym technologia wnioskowana (empagliflozyna) nie jest refundowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Założono przy tym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy – stosowana jest standardowa farmakoterapia (SoC) oraz – w części wnioskowanych wskazań – dapagliflozyna jako terapia dodana do SoC (DAPA + SoC).

Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym następuje rozszerzenie zakresu wskazań, w których empagliflozyna jest objęta refundacją o wnioskowane wskazanie obejmujące leczenie PChN. W tym scenariuszu wnioskowana interwencja będzie zastępować częściowo zarówno SoC jak i DAPA + SoC, aż do osiągnięcia udziałów docelowych.

Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny, które oparto o zmiany w założeniach dotyczących prognoz penetracji rynkowej przez lek Jardiance w pierwszych dwóch latach jego refundacji.

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzonej dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie wpływ na wyniki przetestowano dodatkowe warianty.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Wnioskowaną populację docelową stanowią dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek oraz eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczebności populacji ściśle określonej na podstawie przedłożonego wniosku, dlatego poniżej przedstawiono parametry uwzględnione przez Wnioskodawcę w celu oszacowania populacji docelowej.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek

Liczbę pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, która stanowi populację wyjściową do oszacowań populacyjnych Wnioskodawca określił na podstawie danych NFZ z 2019 roku (*NFZ PChN 2019*) dotyczących liczby pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek (chorobowość PChN).

Wnioskodawca zaktualizował wyniki na 2023 rok wykorzystując roczny przyrost procentowy chorych na PChN, obliczony w oparciu o oszacowanie liczebności populacji obejmujących wszystkich pacjentów z PChN z raportu dotyczącego oceny efektywności dapagliflozyny (produkt leczniczy Forxiga) w tym samym wskazaniu, tj. leczeniu przewlekłej choroby nerek (*BIA Forxiga 2021*).

Zgodnie z informacją zawartą w ChPL leku Jardiance, ze względu na ograniczone doświadczenie, nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m². W związku z tym, w oszacowaniach Wnioskodawcy pominięto chorych z rozpoznaniem ICD-10 N18.0 – schyłkowa niewydolność nerek. Schyłkowa niewydolność nerek obejmuje zakres eGFR 15-29 ml/min/1,73 m², co stanowi pewne ograniczenie, jednakże nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczebności chorych na PChN z eGFR w zakresie 20-29 ml/min/1,73 m², wobec czego konserwatywnie przyjęto wartości dla schyłkowej niewydolności nerek. Najbardziej aktualne dane zaczerpnięto z bazy Otwarte Dane z 2021 r., udostępnianej w serwisie *dane.gov.pl*, uwzględniając liczbę pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10.

Po ekstrapolacji danych i po wykluczeniu schyłkowej niewydolności nerek Wnioskodawca oszacował, że liczba chorych z PChN wyniesie 355 686 pacjentów.

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i stadium G3B-G4 i G2-G3A + ACR ≥ 30 mg/g

Do oszacowania populacji docelowej Wnioskodawca wykorzystał dane uzyskane od ekspertów klinicznych w raporcie dotyczącym oceny dapagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek (*BIA Forxiga 2021*) oraz dane z badania kohortowego pacjentów z umiarkowaną i zaawansowaną PChN (*Stengel 2019*).

Prognozowany zsumowany odsetek pacjentów w poszczególnych stadiach PChN (G3B-G4 i G2-G3A + ACR ≥ 30 mg/g) wyniósł 63,8%, co przełożyło się na liczbę chorych z PChN w odpowiednich stadiach choroby, u których empagliflozyna będzie mogła być zastosowana, równą 226 965 osób.

Pacjenci leczeni inhibitorami RAS (ACEi/ARB)

Odsetek pacjentów otrzymujących leczenie oparte na inhibitorach konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistach receptora-1 dla angiotensyny II (ARB) przyjęto konserwatywnie na 100%.

Wykluczenie chorych kwalifikujących się do terapii empagliflozyną ze względu na chorobę współistniejącą, dla której Jardiance jest aktualnie refundowany

Oszacowanie chorych z PChN i współistniejącą cukrzycą typu 2 kwalifikujących się do leczenia empagliflozyną przeprowadzono wykorzystując dane dotyczące epidemiologii cukrzycy w Polsce (*Raport NFZ 2019*) oraz rejestr chorych z cukrzycą w Polsce (*Witek 2012*), natomiast odsetek chorych z PChN i współistniejącą przewlekłą niewydolnością serca kwalifikujących się do terapii empagliflozyną obliczono wykorzystując dane z rejestru chorych z niewydolnością serca (*Zabojszcz 2013*), oraz badania obserwacyjnego QUALIFY dla pacjentów z Polski (*Opolski 2017*).

Ostatecznie odsetek pacjentów mogących stosować terapię empagliflozyną w ramach innego wskazania oszacowano na 7,9%. Otrzymana na tej podstawie liczebność populacji docelowej wynosi **208 954 pacjentów** (początkowa liczebność populacji docelowej).

Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

Prognozowane na podstawie powyższych założeń liczby chorych z PChN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego podsumowano w tabeli poniżej:

Tabela 73. Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

Populacja docelowa	I rok (2024/2025)	II rok (2025/2026)
Chorzy z PChN i współistniejącą T2DM		
Chorzy z PChN bez współistniejącej T2DM		
Populacja docelowa łącznie (suma)		

Populacja chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana

W związku z refundacją dapagliflozyny (Forxiga) w części wnioskowanych wskazań dla empagliflozyny (Jardiance), oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono dodatkowo w podziale na wspólne wskazania obu flozyn (populację wspólną, spełniającą kryteria kwalifikacji do leczenia zarówno empagliflozyną jak i dapagliflozyną) oraz wskazania wyłączne dla empagliflozyny (populację niespełniającą kryteriów kwalifikacji do leczenia produktem Forxiga, a jedynie do terapii Jardiance).

Dotąd dodatkowo w celu określenia udziałów ocenianych flozyn uwzględniono dane refundacyjne NFZ (*Komunikat DGL 01/08/2023*) dotyczące miesięcznych liczb zrefundowanych opakowań każdego z refundowanych produktów (Jardiance, Forxiga), co następnie przeliczono na liczbę miesięcznych terapii flozynami biorąc pod uwagę dawkowanie poszczególnych leków.

W obu scenariuszach założono, że wszyscy pacjenci otrzymują SoC, rozumiane jako optymalne leczenie farmakologiczne, niezależnie od tego czy pacjent stosuje dodatkowo flozyny. Chorzy przypisywani są do odpowiednich ramion leczenia (Jardiance + SoC, Forxiga + SoC, wyłącznie SoC), zgodnie z niżej opisaną strukturą udziałów w scenariuszach nowym i istniejącym.

Rozpowszechnienie w scenariuszu istniejącym

- W subpopulacji wspólnej dla obu flozyn, udział dapagliflozyny przyjęto na poziomie [redacted] co jest uzasadnione brakiem empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu istniejącym;
- W subpopulacji obejmującej wyłącznie wskazania dla empagliflozyny przyjęto 100% udział SoC, co jest uzasadnione brakiem refundacji obu flozyn w ww. podgrupie.

Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym

- W subpopulacji wspólnej dla obu flozyn, łączny udział empagliflozyny i dapagliflozyny przyjęto na poziomie [redacted] (odpowiednio w I i II roku analizy), a poziom zastępowania dapagliflozyny przez empagliflozynę na poziomie [redacted]

- W subpopulacji obejmującej wyłącznie wskazania dla empagliflozyny, udział empagliflozyny przyjęto na poziomie oszacowanym przez ekspertów łącznie dla obu flozyn ([] odpowiednio w I i II roku analizy), co jest uzasadnione brakiem refundacji dapagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu w scenariuszu nowym.

Tabela 74. Udziały rynkowe interwencji wnioskowanej oraz terapii alternatywnych leczenia PChN w scenariuszu istniejącym i scenariuszu nowym – analiza podstawowa

Interwencja	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy	
	Udział w I roku	Udział w II roku	Udział w I roku	Udział w II roku
Populacja wspólna Jardiance i Forxiga				
Jardiance + SoC	[]	[]	[]	[]
Forxiga + SoC	[]	[]	[]	[]
Brak flozyn (wyłącznie SoC)	[]	[]	[]	[]
Populacja docelowa wyłącznie dla Jardiance				
Jardiance + SoC	0%	0%	[]	[]
Forxiga + SoC	0%	0%	[]	[]
Brak flozyn (wyłącznie SoC)	100%	100%	[]	[]
Populacja docelowa łącznie				
Jardiance + SoC	0%	0%	[]	[]
Forxiga+ SoC	4%	6%	[]	[]
Brak flozyn (wyłącznie SoC)	96%	94%	[]	[]

Koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono poniższe kategorie kosztów jednostkowych, które posłużyły Wnioskodawcy do kalkulacji rocznych wydatków w porównywanych scenariuszach:

- leczenie wyłącznie SoC, tj. z wykorzystaniem optymalnej farmakoterapii;
- leczenie empagliflozyną (Jardiance) jako terapią dodaną do SoC¹⁶:
 - w przypadku braku jej refundacji,
 - w przypadku refundacji jej ze środków publicznych w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę;
- leczenie dapagliflozyną (Forxiga) jako terapią dodaną do SoC;
- koszty poszczególnych stanów zdrowotnych;
- koszty zdarzeń związanych z: powikłaniami sercowo-naczyniowymi, schyłkową fazą choroby nerek (w tym przeszczep nerki, hospitalizacja lub leczenie ambulatoryjne z powodu ostrego uszkodzenia nerek, zapalenie otrzewnej, zakrzepica dostępu żylnego, zakażenia krwi), zaburzeniami metabolicznymi i mineralnymi (w tym hiperkaliemia), powikłaniami kostnymi, zakażeniami, hospitalizacją niezależnie od przyczyny;
- koszty roczne związane z: schyłkową fazą choroby nerek (w tym leczenie zachowawcze, dializoterapia otrzewnowa, hemodializoterapia, kwasica metaboliczna, hiperfosfatemia, nadczynność przytarczyc, hiperurykemia/dna moczanowa, hipokalcemia), niedokrwistością, nowotworami.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu (pacjenci rozpoczynający po raz pierwszy w danym roku stosowanie wnioskowanej technologii medycznej mogą tego dokonać w dowolnym momencie rozważanego okresu). Szczegółowe dane dotyczące zestawienia kosztów uwzględnionych w modelu przedstawiono w rozdz. 8. BIA Wnioskodawcy.

¹⁶ Założono, że wszyscy pacjenci otrzymują SoC, rozumiane jako optymalne leczenie farmakologiczne, niezależnie od tego czy pacjent stosuje dodatkowo flozyny, co powoduje, że koszty SoC są kosztami nieróżniącymi poszczególne scenariusze.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet – liczebność populacji

Populacja	I rok (min-max)	II rok (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	108 404	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym*		

*Wyniki w populacji docelowej łącznie (zsumowane wyniki dla 2 podgrup, tj. subpopulacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia zarówno empagliflozyną jak i dapagliflozyną oraz subpopulacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia jedynie produktem Jardiance).

Tabela 76. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	p. NFZ z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wartość refundacji Jardiance	0/ 0	0/ 0
Wydatki całkowite	1 325 625 054/ 1 325 625 054	1 465 114 825/ 1 465 114 825
Scenariusz nowy [PLN]		
Wartość refundacji Jardiance	/ 37 253 889	/ 57 431 365
Wydatki całkowite	/ 1 356 005 019	/ 1 497 723 351
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wydatki całkowite	/ 30 379 966	/ 32 608 525
Wzrost [%]	/ 2,3	/ 2,2

Tabela 77. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	p. wspólna z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [PLN]		
Wartość refundacji Jardiance	0/ 0	0/ 0
Wydatki całkowite	1 452 616 753/ 1 452 616 753	1 579 389 613/ 1 579 389 613
Scenariusz nowy [PLN]		
Wartość refundacji Jardiance	/ 54 539 591	/ 84 079 360
Wydatki całkowite	/ 1 498 959 998	/ 1 635 189 673
Wydatki inkrementalne [PLN]		
Wydatki całkowite	/ 46 343 245	/ 55 800 060
Wzrost [%]	/ 3,2	/ 3,5

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości / 30,4 mln PLN w I roku oraz / 32,6 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości / 46,3 mln PLN w I roku oraz / 55,8 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Jardiance (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS wyniosą w kolejnych dwóch latach odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Dodatkowo poniżej przedstawiono wyniki AWB w wariancie minimalnym i maksymalnym w zestawieniu z wariantem podstawowym z perspektywy płatnika publicznego.

Tabela 78. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy płatnika publicznego – wariant minimalny i maksymalny

Wariant	p. NFZ z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [mln PLN]		
Podstawowy	■ / 30,4	■ / 32,6
Minimalny	■ / 14,8	■ / 15,6
Maksymalny	■ 46,0	■ / 49,6
Koszty refundacji Jardiance [mln PLN]		
Podstawowy	■ / 37,3	■ / 57,4
Minimalny	■ / 18,2	■ / 27,5
Maksymalny	■ / 56,4	■ / 87,4

Wyniki analizy w wariancie minimalnym i maksymalnym z perspektywy NFZ były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariancie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). Objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się ■.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 79. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją. Komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 6.3.1. niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Udziały w rynku technologii wnioskowanej określone zostały przez Wnioskodawcę ■ oraz danych refundacyjnych publikowanych przez NFZ. Dodatkowo udziały rynkowe flozyn w scenariuszu nowym określono analizując historyczne dane sprzedażowe i założono konserwatywnie, że po objęciu refundacją we wnioskowanym wskazaniu lek Jardiance osiągnie docelowy udział w II roku analizy, który będzie analogiczny jak przed poszerzeniem wskazań dla leku Forxiga.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Szczegółową argumentację Wnioskodawcy i komentarz analityków Agencji w tym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6. niniejszej AWA.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	<p>Produkt leczniczy Jardiance nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Do obliczenia udziałów rynkowych flozyn, w tym wnioskowanej technologii medycznej wykorzystano m.in. najbardziej aktualne dane z komunikatów DGL publikowane przez NFZ dotyczące miesięcznych liczb zrefundowanych opakowań Jardiance oraz terapii alternatywnej Forxiga, co następnie przeliczono na liczbę miesięcznych terapii, by uzyskać rozkład pacjentów leczonych poszczególnymi flozynami.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, przyszła sprzedaż wnioskowanego leku jest spójna z udostępnionymi danymi NFZ. Należy jednak podkreślić, że w wykorzystanych przez Wnioskodawcę danych NFZ nie wyodrębniono zrefundowanych opakowań leku Jardiance i Forxiga dla poszczególnych wskazań, w tym wskazań nefrologicznych dla leku Forxiga.</p> <p>Podsumowując, na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	<p>Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny.</p> <p>AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.</p>

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

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Jardiance®, ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m² (ChPL Jardiance). Z uwagi na brak precyzyjnych danych w przeprowadzonym oszacowaniu populacji docelowej w jednym z kroków wykluczono pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (według definicji schyłkowa niewydolność nerek obejmuje chorych, u których wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) waha się od 15 do 29 ml/min/1,73 m²), co stanowi ograniczenie względem dokładnego oszacowania liczby chorych. Jednakże w raporcie HTA dla produktu leczniczego Forxiga® we wskazaniu leczenia przewlekłej choroby nerek w oszacowaniu populacji wykonano analogiczny krok tj. pominięcie chorych ze schyłkową niewydolnością nerek (BIA Forxiga 2021), choć zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Forxiga® ze względu na ograniczone doświadczenie nie zaleca

się rozpoczynania leczenia dapagliflozyną u pacjentów z GFR < 25 ml/min (ChPL Forxiga) – krok ten nie został zaopiniowany negatywnie przez analityków AOTMiT (AWA Forxiga 2021).”

- „Ponadto oszacowanie liczebności populacji obarczone jest niepewnością wynikającą z braku aktualnych polskich danych dotyczących chorobowości na przewlekłą chorobą nerek oraz przede wszystkim faktu, że PChN w początkowej fazie choroby charakteryzuje się jedynie łagodnymi dolegliwościami lub całkowitym ich brakiem, przez co wciąż wielu chorych pozostaje niezdiagnozowanych. Szacuje się, że PChN może występować u ponad 4 milionów ludzi w Polsce (Jazienicka-Kiełb 2022).”
- „Ponadto porównując koszty terapii empagliflozyną oraz dapagliflozyną z uwagi na brak informacji dotyczących RSS leku Forxiga w analizie uwzględniono ceny urzędowe, zgodne z najnowszym obwieszczeniem (MZ 20/06/2023). [redacted]”
- „Analizę wpływu na budżet płatnika oparto na danych kosztowych pochodzących z analizy ekonomicznej (AE Jardiance 2023), wobec czego występujące tam ograniczenia występują również w niniejszej analizie.”

Komentarz analityków Agencji

Populację docelową zdefiniowano zgodnie z wnioskiem refundacyjnym. Interwencję zdefiniowano zgodnie z ChPL Jardiance. W analizie wpływu na budżet założono stopniowe przejście przez wnioskowaną technologię części udziałów technologii alternatywnych. Komparator przyjęty w AWB jest spójny z technologią alternatywną w pozostałych analizach załączonych do wniosku.

Zgodnie z przedstawionymi w rozdziale 3.3. niniejszej AWA danymi NFZ dotyczącymi liczebności populacji wnioskowanej uzyskanymi przez analityków Agencji, liczebność pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: N18 (Przewlekła niewydolność nerek) lub N19 (Nieokreślona niewydolność nerek) bez uwzględnienia schyłkowej niewydolności nerek (N18.0) wyniosła w ostatnich trzech latach 298 411-349 457 pacjentów. W oszacowaniach przyjętych przez Wnioskodawcę wyjściowa liczba chorych z PChN (po wykluczeniu pacjentów z rozpoznaniem N18.0) wyniosła 355 686 osób, co można uznać za populację tożsamą i zbliżoną pod względem zakresu liczebności uzyskaną z danych NFZ w toku prac analitycznych. Z uwagi na to, że nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczebności chorych na PChN z eGFR w zakresie 20-29 ml/min/1,73 m² (z definicji część chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykluczona z obliczeń, która zgodnie z ChPL Jardiance może stosować lek), uzyskana w AWB liczebność chorych z PChN, u których empagliflozyna będzie mogła być zastosowana może być niedoszacowana.

Dodatkowo według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej będzie związane ze wzrostem wydatków z perspektywy płatnika publicznego jak i perspektywy wspólnej. Wydatki związane z ponoszonymi kosztami na refundację empagliflozyny będą częściowo zredukowane poprzez oszczędności wynikające z mniejszej liczby powikłań, hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Należy także podkreślić, że 2-letni horyzont czasowy wskazuje na tendencję spadkową kosztów inkrementalnych, a dzięki prowadzonemu równolegle modelowi ekonomicznemu dla leku Jardiance w horyzoncie dożywnym pacjenta uwidoczniane zostają kolejne oszczędności związane z refundacją wnioskowanego leku wynikające z istotnej redukcji wydatków na kosztowne leczenie nerkozastępcze (dializoterapia, przeszczepienia nerek). Biorąc pod uwagę powyższe, prognozowany wzrost wydatków płatnika w okresie obowiązywania pierwszej 2-letniej decyzji o refundacji produktu leczniczego Jardiance nie uwzględnia późniejszych długookresowych korzyści ekonomicznych terapii empagliflozyną, które nie są jeszcze w pełni zauważalne w krótkim horyzoncie BIA.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach przeprowadzonej AWB dla leku Jardiance Wnioskodawca wykonał deterministyczną analizę wrażliwości w celu oceny wiarygodności uzyskanych wyników oraz wpływu poszczególnych zmiennych na jej wynik końcowy.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem poszczególnych wariantów (od 1 do 10) z perspektywy płatnika publicznego w wariantcie RSS i bez RSS w ramach 2-letniego horyzontu czasowego. W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu prawdopodobnego. Dokładny opis parametrów i ich zmienności testowanych w analizie wrażliwości opisano w AWB Wnioskodawcy w rozdziale 9.2.

Tabela 80. Wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów z perspektywy płatnika publicznego

Wariant	p. NFZ z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
Koszty inkrementalne [mln PLN]		
Analiza podstawowa	██████ / 30,4	██████ / 32,6
AW 1. Cena zbytu netto Jardiance -10%	██████ / 27,8	██████ / 28,7
AW 2. Cena zbytu netto Jardiance +10%	██████ / 30,4	██████ / 32,6
AW 3. Szersze wskazanie refundacyjne dapagliflozyny	██████ / 18,1	-██████ / 19,4
AW 4. Minimalna liczebność populacji docelowej	██████ / 24,3	██████ / 26,1
AW 5. Maksymalna liczebność populacji docelowej	██████ / 36,5	██████ / 39,1
AW 6. Minimalne tempo zastępowania dapagliflozyny	██████ / 30,4	██████ / 32,6
AW 7. Maksymalne tempo zastępowania dapagliflozyny	██████ / 30,4	██████ / 32,6
██	██████ / 31,3	██████ / 34,1
AW 9. Marże (detaliczna i hurtowa) zgodnie z projektem nowelizacji Ustawy (od 1.1.2025)	██████ / 30,9	██████ / 33,3
██	██████ / 31,9	██████ / 36,9

Z przeprowadzonej analizy wrażliwości wynika, że największy wpływ na wynik AWB z p. NFZ, względem wariantu prawdopodobnego, ma:

Wariantami powodującymi największy wzrost inkrementalnych wydatków NFZ są:

- w I roku analizy: przyjęcie maksymalnej liczebności populacji docelowej zarówno w przypadku uwzględnienia RSS jak i bez RSS (████████████████████ i 36,5 mln PLN – wzrost o 20% względem analizy podstawowej odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS);
- w II roku analizy: uwzględnienie RSS dla dapagliflozyny¹⁷ w przypadku wariantu analizy z uwzględnieniem RSS (████████████████████) oraz przyjęcie maksymalnej liczebności populacji docelowej w przypadku wariantu bez uwzględnienia RSS (koszty inkrementalne 39,1 mln PLN – wzrost o 20% względem analizy podstawowej).

Wariantem powodującym największe obniżenie inkrementalnych wydatków NFZ jest:

- zarówno w I jak i II roku: przyjęcie szerszego wskazania refundacyjnego dapagliflozyny zarówno w przypadku wariantu analizy z RSS jak i bez RSS (I rok: ██████████ i 18,1 mln PLN – spadek ██████████ i 40% względem analizy podstawowej odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS; II rok: wykazane ██████████ dla wariantu z RSS oraz koszty inkrementalne na poziomie 19,4 mln PLN dla wariantu bez RSS co wiązało się ze spadkiem o 40% względem analizy podstawowej).

Realizacja wariantu analizy wrażliwości związanego z przyjęciem szerszego wskazania refundacyjnego dapagliflozyny w II roku analizy z uwzględnieniem RSS związana była z oszczędnościami z perspektywy płatnika publicznego, co powoduje zmianę wniosku z analizy podstawowej, natomiast w przypadku pozostałych wariantów analiza wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu populacji refundacyjnej, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie:

- od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii,

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy uwzględniający realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii przypadający na lipiec 2024 roku. W związku z powyższym horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 lipca 2024 r. do 30 czerwca 2026 r.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym technologia wnioskowana (empagliflozyna) nie jest refundowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Założono przy tym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy – stosowana jest standardowa farmakoterapia (SoC) oraz – w części wnioskowanych wskazań – dapagliflozyna jako terapia dodana do SoC (DAPA + SoC). W scenariuszu nowym następuje rozszerzenie zakresu wskazań, w których empagliflozyna jest objęta refundacją o wnioskowane wskazanie obejmujące leczenie PChN. W tym scenariuszu wnioskowana interwencja będzie zastępować częściowo zarówno SoC jak i DAPA + SoC, aż do osiągnięcia udziałów docelowych.

W obu scenariuszach założono, że wszyscy pacjenci otrzymują SoC, niezależnie od tego czy pacjent stosuje dodatkowo flozyny, a chorzy przypisywani są do odpowiednich ramion leczenia (Jardiance + SoC, Forxiga + SoC, wyłącznie SoC).

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] / 30,4 mln PLN w I roku oraz [redacted] / 32,6 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] / 46,3 mln PLN w I roku oraz [redacted] / 55,8 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Jardiance (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS wyniosą [redacted] w kolejnych dwóch latach odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym z perspektywy NFZ były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantcie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). Objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [redacted]

Analizując wyniki AWB, wzrost wydatków związany z refundacją empagliflozyny będzie częściowo redukowany poprzez oszczędności wynikające z mniejszej liczby powikłań, hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Należy także podkreślić, że 2-letni horyzont czasowy wskazuje na tendencję spadkową kosztów inkrementalnych, a dzięki prowadzonemu równolegle modelowi ekonomicznemu dla leku Jardiance w horyzoncie

dożywnym pacjenta uwidoczniane zostają kolejne oszczędności związane z refundacją wnioskowanego leku wynikające z istotnej redukcji wydatków na kosztowne leczenie nerkozastępcze (dializoterapia, przeszczepienia nerek). Biorąc pod uwagę powyższe, prognozowany wzrost wydatków płatnika w okresie obowiązywania pierwszej 2-letniej decyzji o refundacji produktu leczniczego Jardiance nie uwzględnia późniejszych długookresowych korzyści ekonomicznych terapii empagliflozyną, które nie są jeszcze w pełni zauważalne w krótkim horyzoncie BIA.

Głównymi ograniczeniami AWB Wnioskodawcy jest brak dokładnego oszacowania wyjściowej liczby chorych z uwagi na to, że nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczebności chorych na PChN z eGFR w zakresie 20-29 ml/min/1,73 m² (z definicji część chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykluczona z obliczeń, która zgodnie z ChPL Jardiance może stosować lek). Brak jest również aktualnych polskich danych dotyczących chorobowości na przewlekłą chorobą nerek, co wpływa na oszacowania populacyjne analizy. Dodatkowo, z uwagi na brak informacji dotyczących RSS dla leku Forxiga, uzyskane wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją leku Jardiance są niższe na korzyść empagliflozyny.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał rozwiązania, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadających co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Jardiance.

Propozycja Wnioskodawcy związana z wprowadzeniem rozwiązań generujących oszczędności dotyczy

Wnioskodawca oszacował oszczędności NFZ wynikające z wdrożenia zaproponowanego rozwiązania, w którego wyniku można uwolnić środki finansowe płatnika publicznego w wysokości

Podsumowanie wyników przeprowadzonych obliczeń przez Wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 81. Oszczędności oszacowane w ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Maksymalne dodatkowe wydatki wynikające z analizy wpływu na budżet (wariant maksymalny) [PLN]		
Uwolnione środki wynikające z analizy racjonalizacyjnej [PLN]		
<u>Bilans wydatków [PLN]</u>		

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu PChN u dorosłych pacjentów, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>, <https://www.g-ba.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.10.2023 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: Jardiance i empagliflozin.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dot. omawianego problemu zdrowotnego.

Odnaleziono informacje, iż produkt leczniczy Jardiance w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek podlega obecnie ocenie w Anglii przez NICE (oczekiwana data publikacji rekomendacji: 20.12.2023 r.¹⁸), w Niemczech przez GBA (oczekiwana data publikacji decyzji: luty 2024 r.¹⁹) oraz Nowej Zelandii przez PHARMAC (brak przewidywanej daty wydania decyzji²⁰). Dodatkowo na stronie walijskiej agencji AWMSG wyszukano informację, iż lek Jardiance w leczeniu PChN u dorosłych pacjentów podlega wykluczeniu ze względu na ocenę prowadzoną przez NICE²¹.

¹⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11170> [dostęp: 20.10.2023 r.]

¹⁹ <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/981/> [dostęp: 20.10.2023 r.]

²⁰ <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P00000BaVPW/p001910> [dostęp: 20.10.2023 r.]

²¹ <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance3/> [dostęp: 20.10.2023 r.]

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.09.2023 r., znak PLR.4500.1587.2023.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 12.09.2023 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Jardiance (empagliflozyna), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;

w kategorii dostępności - w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego:

- przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wg definicji KDIGO 2012 utrzymujące się >3 mies. nieprawidłowości budowy lub czynności nerek mające znaczenie dla zdrowia.

Zaawansowanie PChN określa się na podstawie wielkości GFR (kategoria/stadium G) oraz albuminurii (kategoria/stadium A). Wielkość GFR szacuje się (eGFR) na podstawie stężenia kreatyniny lub cystatyny C w surowicy. Wielkość albuminurii określa się na podstawie wskaźnika albumina/kreatynina w dowolnej próbce moczu lub dobowej utracie albuminy z moczem. Pełne rozpoznanie PChN zawiera nazwę choroby nerek (przyczynę PChN, jeżeli jest znana) wraz z przyporządkowaną odpowiednią kategorią G i A.

Pojęcie „przewlekła niewydolność nerek” (PNN) odnosi się do stadium G5 PChN.

Przyczyny PChN: najczęstsze – cukrzycowa choroba nerek, pierwotne i wtórne glomerulopatie, nadciśnieniowa choroba nerek, AKI, cewkowo–śródmiaższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek), wielotorbielowatość nerek dziedziczna autosomalnie dominująco (ADPKD), nefropatia niedokrwienna, typ 2 zespołu sercowo-nerkowego; rzadsze – nefropatia zaporowa, sarkoidoza, amyloidoza, szpiczak plazmocytowy i gammopatie monoklonalne o znaczeniu nerkowym, mikroangiopatie zakrzepowe, zespół Alporta, nefropatia HIV, stan po nefrektomii (jedynej nerki, obustronnej), kamica odlewowa, wady wrodzone nerek i układu moczowego, postępująca utrata czynności nerki przeszczepionej.

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 śródmiaższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek. W miarę postępu PNN 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.

U osób ze stadium G3–5 można obliczyć przybliżone ryzyko konieczności leczenia nerkozastępczego w ciągu następnych 2 i 5 lat za pomocą kalkulatora Kidney Failure Risk Calculator (<https://kidneyfailurerisk.com>), który uwzględnia płeć, wiek, aktualne eGFR i aktualny białkomocz (wrażony jako wskaźnik albumina/kreatynina). Główne przyczyny zgonu: powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia.

Alternatywne technologie medyczne

Przyjęte komparatory: **kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (SoC)** oraz **dapagliflozyna (dodana do SoC)** stanowią procedury medyczne finansowane ze środków publicznych w omawianej populacji pacjentów zalecane w odnalezionych wytycznych klinicznych. Należy mieć na uwadze komentarz dot. finansowania dapagliflozyny przedstawiony w rozdz. 3.5 Refundowane technologie medyczne.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w leczeniu pacjentów z PChN (z lub bez cukrzycy) w pierwszej kolejności wskazuje się na możliwość stosowania ACEi lub ARB. We wszystkich wytycznych wskazuje się na możliwość leczenia inhibitorami SGLT-2, które mogą być stosowane w połączeniu z ACEi lub ARB, a także w monoterapii. W odnalezionych dokumentach nie wskazuje się na przewagę jednego z inhibitorów SGLT-2.

Za komparator dla wnioskowanej interwencji przyjęto kontynuację dotychczasowej terapii standardowej (SoC), w ramach której u pacjentów stosuje się leki hamujące układ renina-angiotensyna (RAS), tj. monoterapia inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB) oraz dapagliflozynę dodaną do SoC.

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna, EMPA), inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2), w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u osób dorosłych w populacji zgodnej ze złożonym wnioskiem o refundację, tj. u chorych:

- z szacowaną wielkością przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na lekach z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB) co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii; lub
- z eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono 32 publikacje opisujące następujące cztery badania pierwotne:

- EMPA-KIDNEY (3 publikacje, EMPA vs placebo);
- EMPA-REG RENAL (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- EMPRA (1 publikacja, EMPA vs placebo);
- DAPA-CKD (27 publikacji, DAPA vs placebo).

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną terapii empagliflozyną 10 mg we wnioskowanej populacji pacjentów z PChN. Autorzy analiz Wnioskodawcy dodatkowo uzyskali niepublikowany raport końcowy z badania rejestracyjnego przeprowadzonego dla empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu (PChN), który włączono do analizy jako potencjalne źródło dodatkowych danych, niezawartych w odnalezionych publikacjach – raport przekazano także Agencji celem weryfikacji.

Dodatkowo do analizy Podmiotu Odpowiedzialnego włączono badania wtórne:

- dwa przeglądy z metaanalizą sieciową (Lin 2022, Ameri 2022);
- dwa przeglądy z metaanalizą klasyczną (Qu 2021, Yip 2022);
- przegląd systematyczny bez metaanalizy (Garcia Sanchez 2022).

Jednakże obejmowały one wyniki dla inhibitorów SGLT2 ogółem, a nie wyłącznie dla ocenianej interwencji (EMPA).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Do głównych ograniczeń analizy klinicznej przedstawionej przez Wnioskodawcę należy brak możliwości przeprowadzenia ilościowej metaanalizy wyników dla odnalezionych 3 pierwotnych badań RCT oceniających wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB bez udziału inhibitora SGLT2i (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL, EMPRA) z uwagi na istotne różnice. Ponadto nie odnaleziono żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego wnioskowaną terapię empagliflozyną z dapagliflozyną, w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Wyniki analizy skuteczności

Badanie EMPA-KIDNEY

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego tj. progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wykazała istotną statystycznie korzyść w grupie leczonej empagliflozyną w postaci zmniejszenia ryzyka wystąpienia ocenianych zdarzeń o 28% w porównaniu do grupy placebo. Liczba zarejestrowanych zdarzeń wynosiła odpowiednio 432 (13,1%) i 558 (16,9%), 6,85 vs 8,96 zdarzeń/100 pacjento-lat, a hazard względny wynosił 0,72 [95% CI: 0,64; 0,82], [redacted]. Wykazany efekt był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, bez względu na wyjściową wartość eGFR, jak również bez względu na wiek, płeć, etiologię przewlekłej choroby nerek i wywiad choroby sercowo-naczyniowej, a także w podgrupach wyróżnionych względem wyjściowo stosowanych leków. W analizie składowych złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego istotną statystycznie wyższość empagliflozyny nad placebo stwierdzono w przypadku progresji choroby nerek: 384 (11,6%) vs 504 (15,2%), 6,09 vs 8,09 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], $p < 0,001$ w odróżnieniu od zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych: 59 (1,8%) vs 69 (2,1%), 0,91 vs 1,06 zdarzeń/100 pacjento-lat, HR=0,84 [95% CI: 0,60; 1,19], [redacted].

W grupie empagliflozyny obserwowano istotnie, o 14% niższe ryzyko hospitalizacji (pierwszej i kolejnych) bez względu na przyczynę: 24,8 vs 29,2 zdarzeń/100 p-y, HR=0,86 [95% CI: 0,78; 0,95], $p=0,003$. W wyniku dodania empagliflozyny do leczenia standardowego istotnie, [redacted] zmniejszone zostało także ryzyko pierwszej hospitalizacji: 29,1% vs 31,3%; HR= [redacted].

Ryzyko wystąpienia progresji choroby nerek zdefiniowanej jako złożony punkt końcowy tj. czas do wystąpienia pierwszego z następujących zdarzeń: schyłkowej niewydolności nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m², trwałego spadku eGFR o co najmniej 40% względem wartości wyjściowej lub zgonu z przyczyn nerkowych było istotnie zmniejszone w grupie leczonej empagliflozyną, o 29% względem placebo dodanego do leczenia standardowego: 11,6% vs 15,2%; HR=0,71 [95% CI: 0,62; 0,81], [redacted]. Modyfikacja definicji progresji choroby nerek poprzez uwzględnienie składowych schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do <10 ml/min/1,73 m² lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości wyjściowej) nie zmieniała wniosków z przedstawionej oceny (4,8% vs 6,7%; HR=0,69 [95% CI: 0,56; 0,85], [redacted]). Kierunek wykazanego efektu był spójny w odniesieniu do wszystkich składowych opisanego, złożonego punktu końcowego i istotny statystycznie na korzyść empagliflozyny w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- schyłkowej niewydolności nerek tj. rozpoczęcia przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki (3,3% vs 4,8%; HR=0,67 [95% CI: 0,52; 0,85], [redacted] – zmniejszenie ryzyka o 33%);
- trwałego spadku wartości eGFR do <10 ml/min/1,73 m² (3,5% vs 5,1%; HR=0,69 [95% CI: 0,54; 0,87], [redacted] – zmniejszenie ryzyka o 31%);
- trwałego spadku wartości eGFR o $\geq 40\%$ (10,9% vs 14,3%; HR=0,70 [95% CI: 0,61; 0,81], [redacted] – zmniejszenie ryzyka o 30%).

Zgon z przyczyn nerkowych wystąpił tylko u 4 pacjentów w grupie EMPA i 4 pacjentów w grupie kontrolnej, a wynik porównania grup nie był istotny statystycznie (0,1% vs 0,1%; HR=0,90 [95% CI: 0,22; 3,66]).

Porównanie pośrednie EMPA vs DAPA

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wykazały, że w populacji chorych z PChN przyjmujących standardowe leczenie ACEi/ARB lub niemogących przyjmować takiego leczenia skuteczność empagliflozyny jest porównywalna do skuteczności dapagliflozyny w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych nerkowych i innych punktów końcowych z komponentem nerkowym, tj. pozwala na uzyskanie zbliżonej redukcji ryzyka (różnice nieistotne statystycznie):

- progresji choroby nerek zdefiniowanej jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki), trwały spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek, trwały spadek eGFR o znaczny odsetek względem wartości wyjściowej (różne warianty definicji) lub zgon z przyczyn nerkowych – w każdym analizowanym wariantcie definicji różniących się wymaganą wielkością redukcji eGFR: HR=1,11 [95% CI: 0,89; 1,38]; HR= [redacted]; HR= [redacted]; odpowiednio dla definicji uwzględniających trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 57\%$;
- schyłkowej niewydolności nerek zdefiniowanej jako rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki (definicja zastosowana w badaniu EMPA-KIDNEY): HR=1,02 [95% CI: 0,69; 1,50];

- schyłkowej niewydolności nerek wg rozszerzonej definicji (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki lub trwały spadek eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek): HR= [redacted];
- trwałego spadku eGFR do wartości odpowiadającej schyłkowej niewydolności nerek (do <10 lub <15 ml/min/1,73 m²): HR=1,03 (95% CI: 0,72; 1,48);
- zgonu z przyczyn nerkowych: RR=3,03 [95% CI: 0,37; 24,79] – przy bardzo małych liczbach zdarzeń w obu badaniach (4 vs 4 dla EMPA oraz 2 vs 6 dla DAPA);
- progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (definicja progresji choroby nerek ze składową trwałą utratą eGFR o ≥50%): HR= [redacted].

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Badanie EMPA-KIDNEY

Predefiniowane zdarzenia oceny bezpieczeństwa (wybrane ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia podlegające specjalnemu monitorowaniu i inne zdarzenia niepożądane związane z pytaniem badawczym) w większości występowały z porównywalną częstością w obu grupach badania EMPA-KIDNEY (EMPA vs placebo), w tym: ciężkie zakażenie dróg moczowych (1,6% w obu grupach), ciężkie zakażenie genitalne (0,03% w obu grupach), ciężka hiperkaliemia (2,8% vs 3,3%), ciężkie ostre uszkodzenie nerek (3,2% vs 4,1%), ciężkie odwodnienie (0,9% vs 0,7%), uszkodzenie wątroby (0,4% w obu grupach), złamanie kości (4,0% vs 3,7%), poważna hiperglikemia (2,3% w obu grupach) oraz objawowe odwodnienie (2,5% vs 2,3%). Kwasica ketonowa wystąpiła u 6 pacjentów w grupie EMPA i u jednego chorego w grupie kontrolnej (0,20% vs 0,03%), a amputacja w obrębie kończyny dolnej u 28 pacjentów w grupie EMPA i u 19 chorych w grupie kontrolnej (0,8% vs 0,6%). Żadna z wymienionych różnic nie była istotna statystycznie.

Co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) wystąpiło u 35,2% chorych w grupie EMPA i u 37,7% pacjentów w grupie kontrolnej: różnica na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie: RR=0,94 [95% CI: 0,88; 1,00], p=0,0394; NNT=41 [95% CI: 22; 832]. W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do SAE sklasyfikowanych jako „zaburzenia naczyniowe” (1,4% vs 2,1%; RR=0,69 [95% CI: 0,48; 1,00], p = 0,0497; NNT=158 [95% CI: 80; 21361]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,7% vs 9,2%; RR=0,84 [95% CI: 0,72; 0,98], p = 0,0309; NNT=68 [95% CI: 36; 720]). W pozostałych kategoriach częstości SAEs były zbliżone w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

W ramach klas MedDRA SOC wystąpiły istotnie statystyczne różnice na korzyść EMPA (zmniejszenie ryzyka) w odniesieniu do przyczyn hospitalizacji sklasyfikowanych jako „zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania” (0,6% vs 1,1%; RR=0,57 [95% CI: 0,33; 0,99], p=0,0452; NNT=221 [95% CI: 113; 6332]) lub jako „procedury medyczne i chirurgiczne” (7,2% vs 8,5%; RR=0,84 [95% CI: 0,71; 0,99], p=0,0403; NNT=74 [95% CI: 38; 1594]). Pozostałe kategorie przyczyn hospitalizacji notowano w częstościach porównywalnych w obu grupach lub liczba zdarzeń była zbyt niska do przeprowadzenia wiarygodnego wnioskowania.

Do przerwania leczenia dochodziło istotnie rzadziej w grupie empagliflozyny niż w grupie kontrolnej: 16,9% vs 19,4%; RR=0,87 [95% CI: 0,79; 0,96], p = 0,0082; NNT=40 [95% CI: 23; 154]. Ciężkie zdarzenia niepożądane były częściej przyczyną przerwania przyjmowania placebo niż empagliflozyny (EMPA vs placebo: 1,8% vs 2,3%; różnica nieistotna statystycznie), podobnie jak przyczyny określone jako „inne” (6,8% vs 8,11%; różnica nieistotna statystycznie) lub nieznanne (6,5% vs 7,7%; różnica nieistotna statystycznie). W grupie EMPA nieznacznie częściej niż w grupie kontrolnej odnotowywano przerwanie leczenia z powodu nieciężkich AE (1,76% vs 1,27%; różnica nieistotna statystycznie). Istotnie częściej w grupie EMPA w porównaniu z grupą placebo stwierdzano przerwanie leczenia z powodu nieciężkiego zakażenia lub zarażenia pasożytniczego: 0,6% vs 0,2%; RR=2,72 [95% CI: 1,14; 6,45], p = 0,0237; NNH=276 (95% CI: 151; 1626).

Porównanie pośrednie EMPA vs DAPA

Porównywane terapie związane były ze zbliżonym ryzykiem ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (RR=1,08 [95% CI: 0,97; 1,20]; RD=0,02 [95% CI: -0,02; 0,06]), jak również każdego z ciężkich zdarzeń wytypowanych w badaniach pierwotnych jako potencjalnie związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 – zakażenia dróg moczowych (RR=0,72 [95% CI: 0,33; 1,56]; RD=0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]), zakażenia genitalnego (RR=0,33 [95% CI: 0,00; 23,47]; RD=0,000 [95% CI: -0,002; 0,001]), hiperkaliemii (RR=1,68 [95% CI: 0,61; 4,62]; RD= -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), ostrego uszkodzenia nerek (RR=1,05 [95% CI: 0,65; 1,70]; RD = 0,00 [95% CI: -0,01; 0,01]) i odwodnienia (RR=2,91 [95% CI: 0,68; 12,5]; RD=0,004 [95% CI: -0,002; 0,009]).

Terapie porównywanymi inhibitorami SGLT2 nie różniły się także w sposób istotny pod względem ryzyka występowania pozostałych zdarzeń analizowanych w kontekście potencjalnego związku ze stosowaniem leków z tej grupy – cukrzycowej kwasicy ketonowej (RR=25,00 [95% CI: 0,62; 1014,88]; RD=0,002 [95% CI: 0,000;

0,004]), amputacji w obrębie kończyny dolnej (RR=1,63 [95% CI: 0,78; 3,42]; RD=0,005 [95% CI: -0,004; 0,013]), złamania (RR=0,88 [95% CI: 0,59; 1,30]; RD= -0,01 [95% CI: -0,02; 0,00]), poważnej hipoglikemii (RR=2,00 [95% CI: 0,97; 4,11]; RD=0,01 [95% CI: 0,00; 0,02]) ani [REDACTED]

Ponadto w porównaniu pośrednim przyjmowanie empagliflozyny i dapagliflozyny związane było ze zbliżonym ryzykiem przerwania leczenia ogółem (RR=0,98 [95% CI: 0,82; 1,17]; RD= -0,01 [95% CI: -0,04; 0,02]), jak i z powodu zdarzenia niepożądanego (RR=1,04 [95% CI: 0,73; 1,48]; RD=0,00 [95% CI: -0,02; 0,02]) lub innej przyczyny (RR=1,00 [95% CI: 0,79; 1,27]; RD= -0,02 [95% CI: -0,04; 0,00]).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych w warunkach polskich produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN w ramach wnioskowanej populacji.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania EMPA+SoC vs SoC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania EMPA+SoC vs DAPA+SoC.

Zgodnie z oszacowaniami CMA Wnioskodawcy EMPA+SoC [REDACTED] DAPA+SoC w wariancie z RSS [REDACTED] odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. W wariancie bez uwzględnienia RSS EMPA+SoC jest tańsze od DAPA+SoC o 0,09 PLN z perspektywy NFZ oraz EMPA+SoC jest droższe od DAPA+SoC o 53,69 PLN z perspektywy wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez Wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [REDACTED] i 2 452,19 PLN odpowiednio w wariancie z i bez uwzględniania RSS (podane wartości dot. perspektywy wspólnej).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, jaki wywarłoby wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu populacji refundacyjnej, tj. u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie:

- od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub
- od ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii,

w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy uwzględniający realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii przypadający na lipiec 2024 roku. W związku z powyższym horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 lipca 2024 r. do 30 czerwca 2026 r.

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym technologia wnioskowana (empagliflozyna) nie jest refundowana ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu. Założono przy tym przedłużenie obowiązującej praktyki klinicznej na kolejne lata horyzontu czasowego analizy –

stosowana jest standardowa farmakoterapia (SoC) oraz – w części wnioskowanych wskazań – dapagliflozyna jako terapia dodana do SoC (DAPA + SoC). W scenariuszu nowym następuje rozszerzenie zakresu wskazań, w których empagliflozyna jest objęta refundacją o wnioskowane wskazanie obejmujące leczenie PChN. W tym scenariuszu wnioskowana interwencja będzie zastępować częściowo zarówno SoC jak i DAPA + SoC, aż do osiągnięcia udziałów docelowych.

W obu scenariuszach założono, że wszyscy pacjenci otrzymują SoC, niezależnie od tego czy pacjent stosuje dodatkowo flozyny, a chorzy przypisywani są do odpowiednich ramion leczenia (Jardiance + SoC, Forxiga + SoC, wyłącznie SoC).

Według oszacowań Wnioskodawcy objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej w populacji wnioskowanej:

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] / 30,4 mln PLN w I roku oraz [redacted] / 32,6 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS;
- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] / 46,3 mln PLN w I roku oraz [redacted] / 55,8 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wydatki płatnika publicznego na finansowanie leku Jardiance (tylko koszt leku) w pierwszych dwóch latach refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS wyniosą [redacted] w kolejnych dwóch latach odpowiednio z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki analizy w wariantcie minimalnym i maksymalnym z perspektywy NFZ były spójne co do kierunku z wynikami analizy w wariantcie podstawowym (najbardziej prawdopodobnym). Objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance w populacji docelowej z perspektywy płatnika publicznego wiązało się [redacted]

[redacted]

Analizując wyniki AWB, wzrost wydatków związany z refundacją empagliflozyny będzie częściowo redukowany poprzez oszczędności wynikające z mniejszej liczby powikłań, hospitalizacji, zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Należy także podkreślić, że 2-letni horyzont czasowy wskazuje na tendencję spadkową kosztów inkrementalnych, a dzięki prowadzonemu równolegle modelowi ekonomicznemu dla leku Jardiance w horyzoncie dożywoźnym pacjenta uwidoczniane zostają kolejne oszczędności związane z refundacją wnioskowanego leku wynikające z istotnej redukcji wydatków na kosztowne leczenie nerkozastępcze (dializoterapia, przeszczepienia nerek). Biorąc pod uwagę powyższe, prognozowany wzrost wydatków płatnika w okresie obowiązywania pierwszej 2-letniej decyzji o refundacji produktu leczniczego Jardiance nie uwzględnia późniejszych długookresowych korzyści ekonomicznych terapii empagliflozyną, które nie są jeszcze w pełni zauważalne w krótkim horyzoncie BIA.

Głównymi ograniczeniami AWB Wnioskodawcy jest brak dokładnego oszacowania wyjściowej liczby chorych z uwagi na to, że nie odnaleziono szczegółowych informacji dotyczących liczebności chorych na PChN z eGFR w zakresie 20-29 ml/min/1,73 m² (z definicji część chorych ze schyłkową niewydolnością nerek wykluczona z obliczeń, która zgodnie z ChPL Jardiance może stosować lek). Brak jest również aktualnych polskich danych dotyczących chorobowości na przewlekłą chorobą nerek, co wpływa na oszacowania populacyjne analizy. Dodatkowo, z uwagi na brak informacji dotyczących RSS dla leku Forxiga, uzyskane wydatki inkrementalne związane z objęciem refundacją leku Jardiance są niższe na korzyść empagliflozyny.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dot. omawianego problemu zdrowotnego. Odnaleziono informacje, iż produkt leczniczy Jardiance w leczeniu dorosłych pacjentów z PChN podlega obecnie ocenie w Anglii przez NICE, w Niemczech przez GBA oraz Nowej Zelandii przez PHARMAC.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 83. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
W ramach analizy ekonomicznej		
<p>Analiza wrażliwości zawiera oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Jednokierunkowa analiza wrażliwości kosztów-użyteczności nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów stosowania każdej z technologii i oszacowania wyników zdrowotnych każdej z technologii. Przedstawiono jedynie oszacowane różnice kosztów i efektów zdrowotnych.</p>	?	<p>Wnioskodawca wskazał, (...) że ze względu na dużą liczbę danych tabela zbiorcza uwzględniająca wszystkie wskazane wartości byłaby nieczytelna, w związku z czym odpowiedniki wyniki przedstawiono jedynie w modelu elektronicznym. Uwaga ma charakter formalny.</p>
W ramach analizy wpływu na budżet		
<p>Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7, oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§6 ust. 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach AWB przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Jednocześnie na podstawie modelowania przeprowadzonego w AE można wskazać, że średnia długość terapii wynosi więcej niż okres 2 lat. Tym samym przyjęty horyzont czasowy nie jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej wielkości sprzedaży bądź liczby leczonych pacjentów) zgodnie wytycznymi AOTMiT.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca argumentuje, (...) że dodatkowe wydatki wynikające z kumulowania się pacjentów pozostających na leczeniu, w dłuższym horyzoncie czasowym analizy wpływu na budżet zostaną zniwelowane przez wspomniane oszczędności, a bardzo prawdopodobne jest, że obserwowana w pierwszych 2 latach tendencja spadkowa kosztów inkrementalnych ulegnie dalszemu pogłębieniu. Dlatego wydaje się, że w tym szczególnym przypadku, horyzont 2-letni analizy i uzyskane w jego zakresie wyniki są łatwiejsze do interpretacji w kontekście wnioskowania o zasadności finansowania leku Jardiance u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Agencja podtrzymuje stanowisko, iż należy uwzględnić horyzont czasowy, który będzie wystarczający do ustalenia równowagi na rynku i w pełni obrazujący wpływ na budżet płatn ka publicznego pozytywnej decyzji o objęciu finansowaniem ocenianej technologii medycznej.</p>

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Ameri 2022** Ameri P, De Marzo V, Zoccai GB, Tricarico L, Correale M, Brunetti ND, Canepa M, De Ferrari GM, Castagno D, Porto I. Efficacy of new medical therapies in patients with heart failure, reduced ejection fraction, and chronic kidney disease already receiving neurohormonal inhibitors: a network meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2022; 8(8):768-776
- EMPA-KIDNEY CTR 2022** A multicentre international randomized parallel group double-blind placebo-controlled clinical trial of EMPAgliflozin once daily to assess cardio-renal outcomes in patients with chronic KIDNEY disease. Clinical Trial Report. Date of report: 28 October 2022. Document number: c37800399-01. Dane poufne udostępnione przez Wnioskodawcę.
- Garcia Sanchez 2022** Garcia Sanchez JJ, Thompson J, Scott DA, Evans R, Rao N, Sörstadius E, James G, Nolan S, Wittbrodt ET, Abdul Sultan A, Stefansson BV, Jackson D, Abrams KR. Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials. *Adv Ther* 2022; 39(1):193-220
- Heerspink 2020a** Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, Correa-Rotter R, Greene T, Hou FF, Lindberg M, McMurray J, Rossing P, Toto R, Langkilde AM, Wheeler DC. Rationale and protocol of the Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(2):274-282. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7005525/pdf/gfz290.pdf> [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Heerspink 2020b** Heerspink HJL, Stefansson 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. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436-1446. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2024816?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Heerspink 2021a** Heerspink HJL, Jongs N, Chertow GM, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Stefansson BV, Toto RD, Wheeler DC, Greene T. Effect of dapagliflozin on the rate of decline in kidney function in patients with chronic kidney disease with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9(11):743-754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34619108/> [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Heerspink 2021b** Heerspink HJL, Sjöström CD, Jongs N, Chertow GM, Kosiborod M, Hou FF, McMurray JJV, Rossing P, Correa-Rotter R, Kurllyandskaya R, Stefansson BV, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC. Effects of dapagliflozin on mortality in patients with chronic kidney disease: a pre-specified analysis from the DAPA-CKD randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021; 42(13):1216-1227. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33792669/> [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Heerspink 2022a** Heerspink HJL, Cherney D, Postmus D, Stefansson BV, Chertow GM, Dwyer JP, Greene T, Kosiborod M, Langkilde AM, McMurray JJV, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Wheeler DC. A pre-specified analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD) randomized controlled trial on the incidence of abrupt declines in kidney function. *Kidney Int* 2022; 101(1):174-184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560136/> [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Heerspink 2022b** Heerspink HJL, Chertow GM, Jongs N, Correa-Rotter R, Rossing P, Sjöström CD, Langkilde AM, Wheeler DC. Effects of Dapagliflozin in People without Diabetes and with Microalbuminuria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17(11):1665-1668. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9718033/> [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Heerspink 2023** Heerspink HJL, Jongs N, Neuen BL, Schloemer P, Vaduganathan M, Inker LA, Fletcher RA, Wheeler DC, Bakris G, Greene T, Chertow GM, Perkovic V. Effects of newer kidney protective agents on kidney endpoints provide implications for future clinical trials. *Kidney Int.* 2023 Jul;104(1):181-188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37119876/> [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Herrington 2023** The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023;388(2):117-127. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7614055/pdf/EMS156034.pdf> [dostęp: 06.11.2023 r.]
- Lin 2022** Lin J, Wang S, Wen T, Zhang X. Renal protective effect and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis and systematic review. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(9):2305-2316
- Qu 2021** Qu W, Yao L, Liu X, Xu T, Tian B. Effects of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors on Hemoglobin Levels: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2021; 12
- Yip 2022** Yip ASY, Leong S, Teo YH, Teo YN, Syn NLX, See RM, Wee CF, Chong EY, Lee C-H, Chan MY, Yeo T-C, Wong RCC, Chai P, Sia C-H. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors on serum urate levels in patients with and without diabetes: a systematic review and meta-regression of 43 randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis* 2022; 13

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ADA 2023** ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., American Diabetes Association. 11. Chronic kidney disease and risk management: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S191–S202.
- AHA 2020** Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation.* 2020;142:e265–e286. Źródło: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000920>

ERA/EDTA 2019	SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 34, Issue 2, February 2019, Pages 208–230 Źródło: https://academic.oup.com/ndt/article/34/2/208/5307730
ESC 2023	Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, Christodorescu RM, Crawford C, Di Angelantonio E, Eliasson B, Espinola-Klein C, Fauchier L, Halle M, Herrington WG, Kautzky-Willer A, Lambrinou E, Lesiak M, Lettino M, McGuire DK, Mullens W, Rocca B, Sattar N; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140.
Grupa Robocza PTF ds. Zbaw ChN	Stompór Tomasz, Adamczak Marcin, Masajtis-Zagajewska Anna Małgorzata, Mazanowska Oktawia, Maziarska Katarzyna, Więcek Andrzej: Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek, Forum Nefrologiczne, vol. 12, no. 1, 2019, pp. 51-64 https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcca40c492bac921346c3a12/
KDIGO 2012	KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Kidney International Supplements (2013) 3, Źródło: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
KDIGO 2020	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2020. Diabetes in CKD. Kidney International (2020) 98, S1–S115 Źródło: https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/
KDIGO 2022	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2022. Diabetes in CKD. https://kdigo.org/guidelines/diabetes-ckd/
NICE 2021	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Last updated: 24 November 2021. Źródło: https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/kidney-conditions/chronic-kidney-disease
PTN 2023	Stompór, T.; Adamczak, M.; Kurnatowska, I.; Naumnik, B.; Nowicki, M.; Tylicki, L.; Winiarska, A.; Krajewska, M. Pharmacological Nephroprotection in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease—Clinical Practice Position Statement of the Polish Society of Nephrology. J. Clin. Med. 2023, 12, 5184.
UKKA 2021	UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease Źródło: https://ukkidney.org/health-professionals/guidelines/guidelines-commentaries

Pozostałe publikacje

AWA Forxiga OT.423.0.4.2023	Wniosek o objęcie refundacją leku Forxiga (dapagliflozyna) we wskazaniu: dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek, z eGFR <60ml/min/1,73 m ² , z albuminurią lub białkomoczem, leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.423.0.4.2023 Data ukończenia: 5 maja 2023 r. https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/019/AWA/19_AWA_OT.423.0.4.2023_Forxiga_PChN_BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 24.10.2023 r.]
BIA Forxiga 2021	HealthQuest. Dapagliflozyna (Forxiga®) w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Warszawa 2021. [dostęp: 02.11.2023 r.]
ChPL Jardiance	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance. Ostatnia aktualizacja: 17 sierpnia 2023 r. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.10.2023 r.]
DGL 01/08/2023	Raport refundacyjny: https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8447.html [dostęp: 02.11.2023 r.]
NFZ PChN 2019	Dane dot. liczby pacjentów, u których sprawozdano co najmniej jedno świadczenie z rozpoznaniem przewlekłej niewydolności nerek (N18). Dostępne on-line na portalu ezdrowie.gov.pl . [dostęp: 02.11.2023 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-pazdziernika-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2023-r [dostęp: 23.10.2023 r.]
Opolski 2017	Opolski G, Ozierański K, Lelonek M, Balsam P, Wiggins A, Ponikowski, on behalf of the Polish QUALIFY Investigators P. Adherence to systolic heart failure guidelines in ambulatory care in Poland – data from the international QUALIFY survey. Polish Archives of Internal Medicine. Published online August 8, 2017. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28786405/ [dostęp: 02.11.2023 r.]
Raport NFZ 2019	NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. ISBN: 978-83-944034-4-7. https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca [dostęp: 02.11.2023 r.]
Stengel 2019	Stengel B, Metzger M, Combe C, et al. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019;34(2):277-286. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29635335/ [dostęp: 02.11.2023 r.]
Witek 2012	Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults—a pilot study. Diabetologia Kliniczna 2012;1(1):3-11. https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/handle/item/244883?locale-attribute=en [dostęp: 02.11.2023 r.]

Zabojszcz 2013

Zabojszcz M, Grzegorzko A, Mirek-Bryniarka E. Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (HFPEF) in the Polish population of the ESC EURObservational Research Programme, The Heart Failure Pilot Registry. *European Heart Journal*, 2013; 34 (suppl 1): P2474. https://www.researchgate.net/publication/285834949_Heart_Failure_with_Preserved_left_ventricular_Ejection_Fraction_HFPEF_in_the_Polish_population_of_the_ESC_EURObservational_research_programme_the_heart_failure_pilot_registry [dostęp: 02.11.2023 r.]

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet płatnika. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m² do < 45 ml/min/1,73 m², stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie ≥ 45 ml/min/1,73 m² do < 90 ml/min/1,73 m² oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii. Wersja 1.0. Kraków 2023.
- Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Jardiance.