



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

Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z:  
eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte  
na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie  
lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii  
lub eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>  
do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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.423.0.10.2024

Data ukończenia: 5 grudnia 2024 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 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

**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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (AstraZeneca AB i Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

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

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

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

<b>GIS</b>	Główny Inspektor Sanitarny
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana
<b>HR</b>	hazard względny (ang. Hazard Ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia zależną od zdrowia
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. Incremental Cost-Utility Ratio)
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. Intention To Treat)
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686, z późn. zm.)
<b>LY</b>	przeżycie całkowite
<b>LYG</b>	zyskane lata życia (ang. Life Years Gained)
<b>MACE</b>	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. Major Cardiovascular Event)
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNT/NNH</b>	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)
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>PChN</b>	przewlekła choroba nerek
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year)
<b>RAA</b>	układ renina–angiotensyna–aldosteron
<b>RAS</b>	układ renina-angiotensyna
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. Serious Adverse Events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. Standard Deviation)
<b>SGLT-2</b>	inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2

<b>SoC</b>	leczenie standardowe (ang. Standard of Care)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>uACR</b>	wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (ang. Albumin/Creatinine Ratio)
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>UKKA</b>	UK Kidney Association
<b>uPCR</b>	stosunek białka do kreatyniny w moczu (ang. Protein/Creatinine Ratio)
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	20
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	30
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	32
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	33
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>34</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	36
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	36
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	37
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	38
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	54
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	61
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	61
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	61
4.3. Komentarz Agencji .....	67

<b>5. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>69</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	69
5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	69
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	71
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	74
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	74
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	74
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości .....	75
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	79
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	80
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	81
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	81
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	82
5.4. Komentarz Agencji .....	83
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>84</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	84
6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy .....	84
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	85
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	89
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	90
6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy .....	91
6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości .....	92
6.3.3. Obliczenia własne Agencji .....	93
6.4. Komentarz Agencji .....	93
<b>7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych</b> .....	<b>94</b>
<b>8. Uwagi do zapisów programu lekowego</b> .....	<b>97</b>
<b>9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach</b> .....	<b>98</b>
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski</b> .....	<b>102</b>
<b>11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych</b> .....	<b>107</b>
<b>12. Źródła</b> .....	<b>108</b>
<b>13. Załączniki</b> .....	<b>110</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 26.09.2024  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3314.2024.2.ELA  
PLR.4500.3315.2024.2.ELA  
PLR.4500.3320.2024.2.ELA  
PLR.4500.3310.2024.2.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
  - Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;
  - Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;
  - Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;
  - Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516.
- Wnioskowane wskazanie:
  - przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

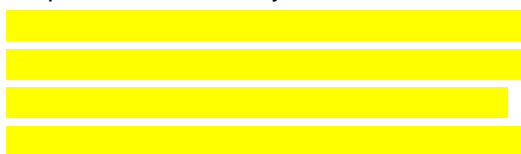
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

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
- 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 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3314.2024.2.ELA, PLR.4500.3315.2024.2.ELA, PLR.4500.3320.2024.2.ELA, PLR.4500.3310.2024.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 26.09.2024 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516;

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  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 31.10.2024 r., znak OT.423.0.10.2024.4.DR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 13.11.2024 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  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- Analiza wpływu na budżet płatnika. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;</li> <li>Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;</li> <li>Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;</li> <li>Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	A10BK03, Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)
<b>Substancja czynna</b>	empagliflozyna
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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.</p> <p>Empagliflozyna zmniejsza również wchłanianie zwrotne sodu i zwiększa dostarczenie sodu do kanalika 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.</p>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p>Przewlekła choroba nerek (PChN) u dorosłych pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR w zakresie od <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii; lub</li> <li>eGFR w zakresie od <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.</li> </ul>

Źródło: ChPL Jardiance

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>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).</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Cukrzyca typu 2</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu niewystarczająco kontrolowanej cukrzycy typu 2 łącznie z dietą i aktywnością fizyczną:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w monoterapii, kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji,</li> <li>- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.</li> </ul> <p>Wyniki badań dotyczące różnych skojarzeń terapii, wpływu na kontrolę glikemii, zdarzenia sercowo-naczyniowe i nerkowe oraz badane populacje.</p>

	<p><u>Niewydolność serca</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawowej przewlekłej niewydolności serca.</p> <p><u>Przewlekła choroba nerek</u></p> <p>Produkt leczniczy Jardiance jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</li> </ul> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)</li> </ul> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p>Uaktualniony RMP należy przedstawiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>na żądanie Europejskiej Agencji Leków;</li> <li>w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.</li> </ul>

Źródło: ChPL Jardiance; EMA: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jardiance-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 04.11.2024 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/jardiance-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) [dostęp: 04.11.2024 r.]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Jardiance (empagliflozyna) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2023 r. w analogicznym wskazaniu co wskazanie wnioskowane, tj.:

„Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.”;

Produkt leczniczy Jardiance otrzymał wówczas negatywne stanowisko Rady Przejrzystości i warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT, szczegóły wraz z uzasadnieniem zasadności refundacji Jardiance w leczeniu PChN zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa Agencji dotyczące Jardiance (empagliflozyna) w PChN**

Nr i data stanowiska/rekomendacji	Opinia
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2023 z dnia 20 listopada 2023 roku do zlecenia 116/2023<sup>1</sup></b>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za niezasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozinum), tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, jako leku dostępnego w aptece na receptę.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>oparcie części analizy efektywności klinicznej i kosztowej o niepublikowane dane;</li> <li>wysokie koszty inkrementalne dla płatnika związane z finansowaniem leku w perspektywie początkowych 2 lat refundacji;</li> <li>brak badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną terapii empagliflozyną w omawianym wskazaniu;</li> <li>brak finansowania leku w krajach UE i EFTA.</li> </ul>

<sup>1</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/116/SRP/U\\_401\\_46\\_318\\_20112023\\_s\\_131\\_Jardiance](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/116/SRP/U_401_46_318_20112023_s_131_Jardiance) [dostęp: 04.11.2024 r.]

<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 132/2023 z dnia 21 listopada 2023 r. do zlecenia 116/2023<sup>2</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance, empagliflozinum, tabl. powł., 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509 do stosowania we wskazaniu: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, w ramach istniejącej grupy limitowej 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny, z poziomem odpłatności dla pacjenta 30%, dostępnych w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, <b>pod warunkiem</b> zawężenia wskazania do populacji z eGFR w zakresie od <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii oraz wdrożeniu instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego całkowity wpływ na budżet płatnika.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Analizę kliniczną oparto o wyniki badania RCT EMPA-KIDNEY, porównujące skuteczność i bezpieczeństwo empagliflozyny jako terapii dodanej do terapii standardowej (EMPA+SoC) z placebo jako leczenia dodanego do terapii standardowej (PLC+SoC). Ponadto uwzględniono wyniki porównania pośredniego EMPA+SoC vs. DAPA (dapagliflozyna)+SoC przeprowadzonego metodą Buchera na podstawie wyników dwóch badań: EMPA-KIDNEY (EMPA vs PLC) oraz badania DAPA-CKD (EMPA+SoC vs PLC+SoC).</p> <p>Wyniki uzyskane w badaniu EMPA-KIDNEY w grupie leczonych EMPA w porównaniu do placebo wskazują na istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego definiowanego jako czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia: progresja choroby nerek - zdefiniowana jako schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczepienie nerki), trwały spadek eGFR do <math>&lt; 10</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> trwały spadek eGFR o <math>\geq 40\%</math>, zgon z przyczyn nerkowych lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.</p> <p>Jednak analiza kliniczna obarczona jest ograniczeniami, takimi jak: niepewność wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania terapii empagliflozyną dłużej niż 104 tygodnie; brak możliwości przeprowadzenia ilościowej metaanalizy wyników dla odnalezionych 3 pierwotnych badań RCT oceniających wnioskowaną terapię empagliflozyną z wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB bez udziału inhibitora SGLT2i z uwagi na istotne różnice. Dodatkowo populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR <math>\geq 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 200</math> mg/g). Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Ponadto nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej dla empagliflozyny, co skutkuje brakiem możliwości odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.</p> <p>(...)</p> <p>Podstawowa niepewność oszacowań związana jest z założeniem dotyczącym liczebności populacji docelowej. Ze względu na ryzyko niedoszacowania populacji zasadne jest wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczy całkowite wydatki z budżetu płatnika na finansowanie ocenianego produktu leczniczego.</p>
--	--

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<p><b>Proponowana cena zbytu netto</b></p>	<p>[REDACTED]</p>
<p><b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b></p>	<p>W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku refundacyjnego</p>
<p><b>Poziom odpłatności</b></p>	<p>30%</p>
<p><b>Grupa limitowa</b></p>	<p>Istniejąca (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny)</p>

<sup>2</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2023/116/REK/2023Jardiance\\_BIP\\_REOPTR](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/116/REK/2023Jardiance_BIP_REOPTR) [dostęp: 04.11.2024 r.]

<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	
--	--

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) u pacjentów dorosłych z PChN z:

- eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii; lub
- eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 października 2024 r., produkt leczniczy Jardiance jest objęty refundacją we wskazaniu PChN:

- Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii;

oraz dodatkowo we wskazaniach:

- 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  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, otyłość;
- Przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z LVEF  $\leq 50\%$  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 (z frakcją wyrzutową z LVEF  $\leq 40\%$ ) lub - pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane diuretykach (z frakcją wyrzutową z LVEF 41-50%).

Zgodnie z powyższym proponowane jest rozszerzenie populacji refundacyjnej ze względu na wartości eGFR oraz wymagania dotyczące obecności albuminurii/białkomoczu i objęcie finansowaniem podgrupy z:

- eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez albuminurii i białkomoczu, lub
- eGFR w zakresie od  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem.

Zarejestrowane wskazanie dla leku Jardiance dot. pacjentów z PChN obejmuje: stosowanie leku u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek. Rozpatrywane rozszerzenie wskazania refundacyjnego dotyczy więc populacji zgodnej z ChPL Jardiance, jednocześnie jest to wskazanie węższe niż wskazanie rejestracyjne.

Dodatkowo, za Wnioskodawcą, należy wskazać, iż *Populacja żadnego ze zidentyfikowanych badań klinicznych oceniających empagliflozynę nie odpowiadała w pełni kryteriom włączenia wnioskowanym dla produktu leczniczego Jardiance w PChN, tj. nie odzwierciedlała całej docelowej populacji, która będzie uprawniona do refundacji empagliflozyny z powodu PChN w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla przedmiotowego wniosku. Populacja badania EMPA-KIDNEY nie obejmowała pacjentów z eGFR od 45 do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i uACR od 30 do < 200 mg/g. Populacja mniejszego RCT – badania EMPA-REG RENAL (w podgrupie, w której oceniono empagliflozynę w dawce 10 mg) – również tylko częściowo pokrywała się z populacją wnioskowaną, nie obejmowała też w całości podgrupy nieujętej w RCT EMPA-KIDNEY.*

Zakresy populacji włączonych badań RCT w odniesieniu do populacji wnioskowanej oraz podgrup poszerzających populację refundacyjną, stanowiących przedmiot szczególnego zainteresowania w niniejszej analizie zaprezentowano na rycinie poniżej.

			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 <sup>2</sup> )	G1	Prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	Nieznacznie zmniejszone	60–89		PODGRUPA POSZERZAJĄCA REFUNDACJĘ	EMPA-REG RENAL
	G3a	Nieznacznie do umiarkowanie zmniejszonego	45–59			
	G3b	Umiarkowanie do znacznie zmniejszonego	30–44	PODGRUPA POSZERZAJĄCA REFUNDACJĘ		
	G4	Znacznie zmniejszone	15–29			
	G5	Niewydolność nerek	< 15			
			Obecna populacja refundacyjna leku Jardiance			EMPA-KIDNEY

Rycina 1. Przybliżony zakres populacji włączonych badań z randomizacją, w odniesieniu do obecnej populacji refundacyjnej oraz grup poszerzających obecną populację, łącznie stanowiących populację wnioskowaną dla leku Jardiance [AKL 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

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Jardiance w ocenianym wskazaniu w ramach istniejącej grupy limitowej (251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny). Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

### ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

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

**N18** – Przewlekła choroba nerek, w tym: przewlekła niewydolność nerek:

- **N18.1 Przewlekła choroba nerek, stadium 1**
  - uszkodzenie nerek z prawidłowym lub zwiększonym GFR ( $\geq 90$  ml/min),
- **N18.2 Przewlekła choroba nerek, stadium 2**
  - uszkodzenie nerek z łagodnym obniżeniem GFR (60-89 ml/min),
- **N18.3 Przewlekła choroba nerek, stadium 3**
  - uszkodzenie nerek z umiarkowanie obniżonym GFR (30-59 ml/min),
- **N18.4 Przewlekła choroba nerek, stadium 4**
  - uszkodzenie nerek z poważnie obniżonym GFR (15-29 ml/min),
- **N18.5 Przewlekła choroba nerek, stadium 5**
  - choroba nerek w stadium końcowym: w przypadku niewydolności przeszczepu, BNO, podczas dializy, bez dializy lub przeszczepu,
  - zapalenie siatkówki nerek (H32.8),
  - mocznicowe: apopleksja (I68.8) demencja (F02.8) neuropatia (G63.8) paraliż (G99.8) zapalenie osierdzia (I32.8),
- **N18.9 Przewlekła choroba nerek, nieokreślona**
  - przewlekła niewydolność nerek, przewlekła mocznica BNO, rozlane stwardniające kłębuszkowe zapalenie nerek BNO.

### Definicja

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-śródmiąższowe choroby nerek (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek lub polekowe uszkodzenie nerek), wielotorbielowość 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 odlewową, 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 śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek. W miarę postępu PNN gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, głównie drobno- i średniocząsteczkowe 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- $\alpha$ -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 i przebieg naturalny

Obraz kliniczny zależy od zaawansowania PChN i choroby podstawowej. Początkowo mogą nie występować żadne objawy kliniczne lub są one niecharakterystyczne (np. nadciśnienie tętnicze). GFR zmniejsza się na ogół o 1-2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok, niekiedy szybciej, tj.  $\geq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok. Gwałtowny postęp choroby (ubytek GFR nawet o 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub o 25% bądź zmiana stadium G PChN o  $\geq 1$  kategorię w ciągu roku) szybko prowadzi do niewydolności nerek. U większości chorych postęp jest jednak stały w długich okresach czasu. W miarę zmniejszania się GFR pojawiają się objawy i powikłania ze strony różnych narządów i układów. Podlegające modyfikacji czynniki związane z szybszym postępem PChN: białkomocz, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, niedokrwistość, palenie tytoniu, kwasica nieoddechowa. Główne przyczyny nagłego zaostrzenia PChN: nakładające się AKI, odwodnienie (np. po leczeniu moczopędnym), leki nefrotoksyczne (np. NSLPZ, ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, inhibitory kalcyneuryny), przeszkoda w odpływie moczu, hipotensja (np. wskutek przedawkowania leków przeciwnadciśnieniowych), nadciśnienie tętnicze złośliwe, zaostrzenie niewydolności serca, odmiedniczkowe zapalenie nerek z powikłaniami (np. martwicą brodawk nerkowych, ropniem nerki), zator lub zakrzep tętnicy nerkowej, zakrzepica żył nerkowych, zaostrzenie choroby podstawowej.

#### Obraz kliniczny PChN w zależności od kategorii (stadium) GFR (w ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

**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. W przypadku uszkodzenia cewek nerkowych mogą wystąpić zaburzenia metaboliczne i dyselektrolitemie charakterystyczne dla danej tubulopatii. 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-śródmiąższowymi 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.

### Rozpoznanie

PChN należy wykrywać aktywnie, wykonując badania przesiewowe, gdyż przez wiele lat może przebiegać bez objawów podmiotowych i przedmiotowych. Okresowe wykonywanie badania ogólnego moczu, ocena albuminurii oraz oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy są niezbędne u osób obciążonych zwiększonym ryzykiem wystąpienia PChN, zwłaszcza u chorych na cukrzycę lub nadciśnienie tętnicze. W praktyce najlepszym wskaźnikiem czynności nerek jest oszacowane GFR, a nie stężenie kreatyniny w surowicy, które zależy również od wieku i masy mięśniowej. U osób obciążonych dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku chorób nerek (np. torbiele nerek) należy wykonywać przesiewowe badania obrazowe, zwykle USG. Na przyczynę PChN mogą wskazywać m.in.: objawy podmiotowe i przedmiotowe, choroba współistniejąca, nieprawidłowe wyniki badań wykonywanych w przeszłości oraz wywiad rodzinny w kierunku choroby nerek.



**Badania pomocnicze**

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

**Kryteria rozpoznania**

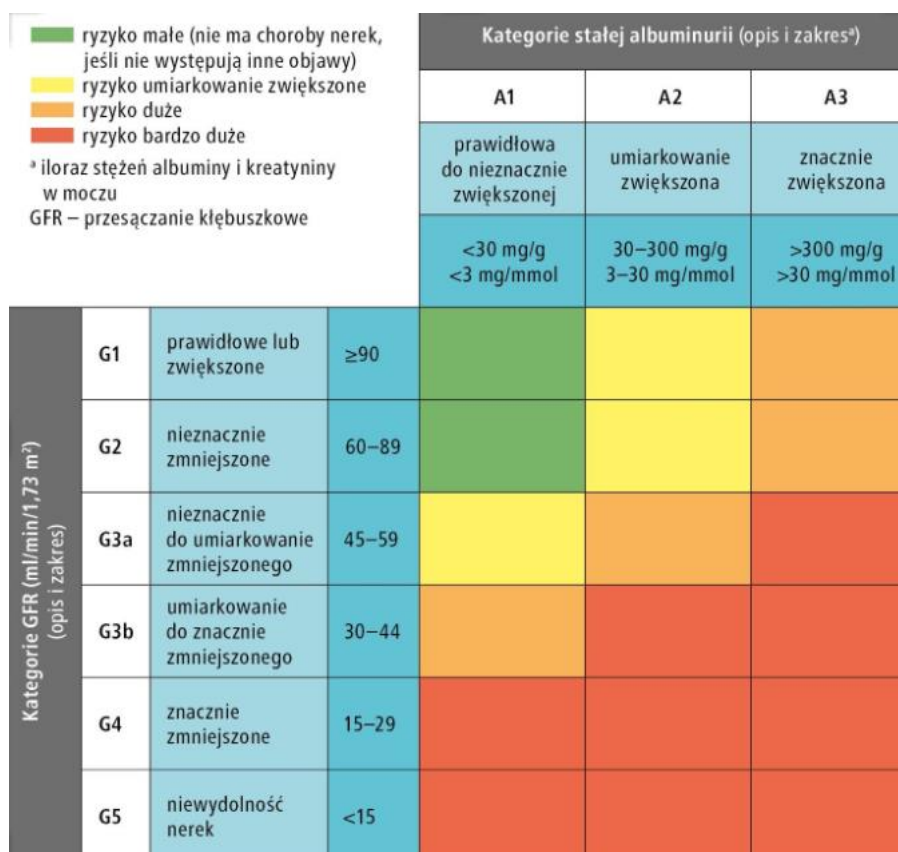
PChN rozpoznaje się, gdy przez > 3 mies. utrzymują się nieprawidłowości morfologiczne lub czynnościowe nerek albo GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. PNN rozpoznaje się u osób z PChN i GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**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.



**Rycina 2. Rokowanie w przewlekłej chorobie nerek na podstawie przesączania kłębuszkowego i albuminurii wg KDIGO [mp.pl]**

Źródła: mp.pl: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.2>, AWA OT.423.0.20.2023, Klasyfikacja ICD-10 2019 [dostęp: 05.11.2024 r.]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Dane NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na podstawie danych pochodzących z bazy NFZ za lata 2019– 2023 dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg kodów ICD-10: 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).

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 dializami<sup>3</sup>. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18) oraz nieokreślona niewydolność nerek (ICD-10: N19) w okresie 2019 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

Pacjenci (unikalne numery id)		2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>N18 wraz z podkodami</b>	< 18 lat	1 871	1 748	1 860	2 173	2 286
	≥ 18 lat	316 930	282 254	305 113	328 050	384 723
	<b>Ogółem</b>	318 769	283 964	306 937	330 164	386 959
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>N18</b>	< 18 lat	858	777	769	851	895
	≥ 18 lat	218 373	193 329	216 204	232 015	281 084
	<b>Ogółem</b>	219 219	194 093	216 965	232 849	281 963
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>N18.0</b>	< 18 lat	215	215	245	292	278
	≥ 18 lat	319 69	30 642	30 731	31 414	32 432
	<b>Ogółem</b>	32 178	30 855	30 963	31 698	32 696
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>N18.8</b>	< 18 lat	1 113	1 026	1 138	1 312	1 432
	≥ 18 lat	64 473	54 734	59 574	64 382	72 247
	<b>Ogółem</b>	65 571	55 745	60 696	65 674	73 657
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>N18.9</b>	< 18 lat	378	330	383	432	400
	≥ 18 lat	87 788	73 947	77 406	86 029	100 102
	<b>Ogółem</b>	88 166	74 276	77 789	86 457	100 498
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: <b>N19</b>	< 18 lat	310	202	337	350	253
	≥ 18 lat	26 829	24 433	29 810	32 609	37 401
	<b>Ogółem</b>	27 139	24 639	30 152	32 958	37 655

#### Eksperci 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.

<sup>3</sup> <https://www.mp.pl/pacjent/nefrologia/choroby/chorobyudoroslych/51919.przewlekla-niewydolnosc-nerek> [dostęp: 18.11.2024 r.]

Tabela 6. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	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
<b>prof. dr hab. med. Oktawia Mazanowska</b> Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii				
Dorośli pacjenci z eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , bez albuminurii i białkomoczu stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.	Ok. 25 000 osób (dane szacunkowe)	Brak danych	50%	Dane szacunkowe. Wg baz NFZ ok. 210 tys. pacjentów leczy się z powodu PChN (...).  Brak jest badań populacyjnych, z określeniem liczby chorych z PChN, w zakresie od 20 do < 45 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , bez albuminurii i białkomoczu, leczenia ACEi/ARB lub z p/wsk do ACEi/ARB. Chorzy ci są częścią podgrupy pacjentów z PChN w st. G4 (z eGFR 20-29 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) i częścią pacjentów z grupy PChN w st. G3B (z eGFR 30-44 ml/min/ 1,73m <sup>2</sup> . Najczęściej przyczyną PChN jest nefropatia nadciśnieniowa lub niedokrwienne (bez białkomoczu) .Znaczny odsetek jest leczonych ACEi/ARB.
Dorośli pacjenci z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem. stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.	Ok. 75 000 osób (dane szacunkowe)	Brak danych	50%	Dane szacunkowe. Wg baz NFZ ok. 210 tys. pacjentów leczy się z powodu PChN (1).  Brak jest badań populacyjnych, z określeniem liczby chorych z PChN, w zakresie od 60 do <90 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (stadium G2), z albuminurią lub białkomoczem, leczonych ACEi/ARB lub z p/wsk do ACEi/ARB. Grupa ta obejmuje dość dużą liczbę pacjentów z kłębuszkowym zapaleniem nerek (KZN) lub cukrzycową chorobą nerek (CChN) i Albuminurią/białkomoczem, leczonych ACEi/ARB.

### 3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 6 listopada 2024 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 Jardiance OT.423.0.20.2023):

- 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 12 dokumentów opublikowanych przez 8 organizacji. Spośród odnalezionych dokumentów do możliwości stosowania inhibitorów SGLT-2 u pacjentów z PChN bez względu na współistnienie cukrzycy odniesiono się w światowych wytycznych KDIGO 2024 [u pacjentów z eGFR  $\geq$  20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z albuminurią ACR  $\geq$  200 mg/g ( $\geq$  20 mg/mmol) lub z eGFR 20 do 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią ACR  $<$  200 mg/g ( $<$ 20 mg/mmol)], brytyjskich wytycznych UKKA 2023 [w leczeniu chorych z eGFR  $\geq$  20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i uACR  $\geq$  25 mg/mmol] oraz w polskich wytycznych sporządzonych przez konsultantów krajowych dot. PChN - PTN 2024 [u pacjentów z eGFR  $\geq$  20-45ml/min/1,73 m<sup>2</sup>] i PTN 2023 [u pacjentów z eGFR  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]. Pozostałe organizacje odnoszą się do zastosowania inhibitorów SGLT-2 również u pacjentów z chorobami współistniejącymi (cukrzyca, choroby układu krążenia).

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

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
<p><b>KDIGO 2024</b> (Świat)</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek</b> Poniżej zaprezentowano dane dotyczące interwencji farmakologicznych. Zapobieganie progresji PChN <u>Inhibitory układu renina-angiotensyna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomendacje: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zaleca się rozpoczęcie terapii inhibitorami układu renina-angiotensyna (RASi), tj. ACEi lub ARB, u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i znacząco zwiększoną albuminurią (A3) bez cukrzycy [1B];</li> <li>○ Sugeruje się rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i umiarkowaną zwiększoną albuminurią (A2) bez cukrzycy [2C];</li> <li>○ Zaleca się rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z przewlekłą chorobą nerek (G1–G4) i umiarkowaną do znacząco zwiększoną albuminurią (A2 i A3) z cukrzycą [1B];</li> <li>○ Zaleca się unikanie jakiegokolwiek skojarzenia terapii ACEi, ARB i bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI) u osób z przewlekłą chorobą nerek, zarówno z cukrzycą, jak i bez [1B].</li> </ul> </li> </ul>

- Zalecenia praktyczne:

- RASi (ACEi lub ARB) powinny być podawane w najwyższej zatwierdzonej dawce tolerowanej przez pacjenta, aby osiągnąć opisane korzyści, ponieważ w badaniach udowodnione korzyści zostały osiągnięte właśnie przy stosowaniu tych dawek;
- Zmiany ciśnienia krwi, kreatyniny i potasu w surowicy powinny być monitorowane w ciągu 2–4 tygodni od rozpoczęcia terapii lub zwiększenia dawki RASi, w zależności od aktualnego GFR i stężenia potasu w surowicy;
- Hiperkalemia związana ze stosowaniem RASi może być często zarządzana przez środki zmniejszające zawartość potasu w surowicy, zamiast zmniejszania dawki lub przerywania leczenia RASi;
- Należy kontynuować terapię ACEi lub ARB, chyba że poziom kreatyniny w surowicy wzrośnie o więcej niż 30% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki;
- Należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie ACEi lub ARB w przypadku wystąpienia objawowej hipotensji lub niekontrolowanej hiperkalemii mimo leczenia, lub w celu zmniejszenia objawów mocznicy podczas leczenia niewydolności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej [eGFR] < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>);
- Należy rozważyć rozpoczęcie terapii RASi (ACEi lub ARB) u osób z PChN i prawidłową lub łagodnie zwiększoną albuminurią (A1) ze specyficznych wskazań (np. leczenie nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca z niską frakcją wyrzutową);
- Należy kontynuować terapię ACEi lub ARB u osób z CKD, nawet gdy eGFR spada poniżej 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2i):

- Rekomendacje:

- Zaleca się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> za pomocą **inhibitora SGLT2** [1A];
- Zaleca się leczenie dorosłych z PChN **inhibitorem SGLT2** w następujących przypadkach [1A]: eGFR  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z albuminurią ACR  $\geq 200$  mg/g ( $\geq 20$  mg/mmol) lub niewydolność serca niezależnie od poziomu albuminurii;
- Sugeruje się leczenie dorosłych z eGFR 20 do 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią ACR < 200 mg/g (< 20 mg/mmol) za pomocą **inhibitora SGLT2** [2B].

- Zalecenia praktyczne:

- Po rozpoczęciu leczenia **inhibitorem SGLT2**, uzasadnione jest kontynuowanie terapii, nawet jeśli eGFR spada poniżej 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, chyba że lek jest źle tolerowany lub zostaje rozpoczęta terapia nerkozastępcza;
- Zasadne jest wstrzymanie terapii **inhibitorem SGLT2** podczas przedłużonego postu, operacji lub poważnej choroby (kiedy pacjenci mogą być bardziej narażeni na ketozę);
- Rozpoczęcie lub stosowanie **inhibitora SGLT2** nie wymaga zmiany częstotliwości monitorowania PChN, a odwracalny spadek eGFR po rozpoczęciu leczenia zazwyczaj nie jest wskazaniem do przerwania terapii;

Agoniści receptora mineralokortykoidowego (MRA):

- Rekomendacje:

- Sugeruje się stosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA) o udowodnionych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego u dorosłych z cukrzycą typu 2, eGFR > 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, prawidłowym stężeniem potasu w surowicy oraz albuminurią (> 30 mg/g [ $> 3$  mg/mmol]), mimo maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora układu renina-angiotensyna (RASi) [2A];

- Zalecenia praktyczne:

- Niesteroidowe MRA są najbardziej odpowiednie dla dorosłych z cukrzycą typu 2, którzy są narażeni na wysokie ryzyko progresji PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych, co objawia się utrzymującą się albuminurią pomimo innych terapii zgodnych ze standardami opieki;
- Niesteroidowy MRA może być dodany do terapii RASi i inhibitora **SGLT2** w leczeniu cukrzycy typu 2 i PChN u dorosłych;
- W celu zmniejszenia ryzyka hiperkalemii, należy wybierać osoby z utrzymującym się prawidłowym stężeniem potasu w surowicy oraz regularnie monitorować poziom potasu po rozpoczęciu terapii niesteroidowym MRA;
- Wybór niesteroidowego MRA powinien priorytetowo uwzględniać środki o udokumentowanych korzyściach dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego;
- Steroidowy MRA może być stosowany w leczeniu niewydolności serca, hiperaldosteronizmu lub opornego nadciśnienia, ale może powodować hiperkalemię lub odwracalny spadek filtracji kłębuszkowej, szczególnie u osób z niskim GFR;

Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego-1 (GLP-1):

- Rekomendacje:

- U dorosłych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy nie osiągnęli indywidualnych celów glikemicznych pomimo stosowania metforminy i inhibitora SGLT2, lub którzy nie mogą stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora GLP-1 [1B];

- Zalecenia praktyczne:

- Wybór agonisty receptora GLP-1 powinien priorytetowo uwzględniać środki o udokumentowanych korzyściach dla układu sercowo-naczyniowego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Siła rekomendacji: 1 – rekomendowany 2 – sugerowany</p> <p>Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem sytemu GRADE. Źródło finansowania: wytyczne nie były finansowane z zewnętrznych źródeł. Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
UKKA 2023 (Wielka Brytania)	<p><b>Rekomendacje dotyczące stosowania inhibitorów SGLT-2 u osób dorosłych z chorobą nerek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z cukrzycą typu 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zaleca się rozpoczęcie leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> u osób z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2, niezależnie od pierwotnej choroby nerek*, w którymkolwiek z poniższych 4 scenariuszy klinicznych: a) eGFR 20-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; b) eGFR &gt; 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 25 mg/mmol†; c) objawowa niewydolność serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej; d) ustalona choroba wieńcowa [1A];</li> <li>○ sugeruje się rozpoczęcie leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> w celu modyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego i spowolnienia tempa spadku funkcji nerek u osób z eGFR &gt; 45-60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz uACR &lt; 25 mg/mmol, uznając, że wpływ na kontrolę glikemii będzie ograniczony [2B];</li> <li>○ sugeruje się, aby klinicyści rozważyli rozpoczęcie leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> u osób z eGFR poniżej 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> w celu spowolnienia postępu choroby nerek [2B];</li> </ul> </li> <li>• bez cukrzycy typu 2: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zleca się rozpoczęcie leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> u osób z przewlekłą chorobą nerek, niezależnie od pierwotnej choroby nerek*, w którymkolwiek z poniższych scenariuszy klinicznych: a) eGFR ≥ 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) ≥ 25 mg/mmol†; b) objawowa niewydolność serca, niezależnie od frakcji wyrzutowej [1A];</li> <li>○ zaleca się rozpoczęcie leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> w celu spowolnienia tempa spadku funkcji nerek u osób z eGFR 20-45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz uACR &lt; 25 mg/mmol† [1B];</li> <li>○ sugeruje się, aby klinicyści rozważyli rozpoczęcie inhibicji <b>SGLT2</b> u osób z eGFR poniżej 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> w celu spowolnienia postępu choroby nerek [2B];</li> </ul> </li> </ul> <p>* – z wyłączeniem osób z wielotorbielowatością nerek, cukrzycą typu 1 lub po przeszczepieniu nerki † – stosunek białka do kreatyniny w moczu wynoszący 35 mg/mmol można uznać za równoważny</p> <p><u>Rekomendacje do zaimplementowania u chorych z lub bez cukrzycy (wyłączając cukrzycę typu 1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się stosowanie <b>inhibitorów SGLT2</b>, które mają udowodnioną skuteczność w leczeniu przewlekłej choroby nerek [1A];</li> <li>• Rekomenduje się stosowanie pojedynczego leku blokującego układ RAA w skojarzeniu z <b>inhibitorami SGLT2</b>, w przypadku braku przeciwwskazań do stosowania lub braku tolerancji leków blokujących RAA [1A];</li> <li>• Leczenie inhibitorami <b>SGLT2</b> powinno być kontynuowane do momentu rozpoczęcia dializoterapii lub przeszczepienia nerki [1A];</li> <li>• Sugeruje się, że można rozważyć jednoczesne przepisywanie <b>inhibitorów SGLT2</b> i antagonistów receptora mineralokortykosteroidów, jeśli oba są wskazane [2B];</li> <li>• Sugeruje się, że pozytywny wpływ zastosowania <b>inhibitorów SGLT2</b> na progresję choroby nerek lub ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca jest prawdopodobnie związany z efektem klasy [2B];</li> </ul> <p>Cukrzycowa kwasica ketonowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się, aby leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> u pacjentów z cukrzycą typu 1 rozpoczynać pod kierownictwem zespołu diabetologów [1C];</li> <li>• Rekomenduje się, aby leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wyższym ryzykiem cukrzycowej kwasicy ketonowej rozpoczynać z zachowaniem ostrożności po konsultacji z zespołem diabetologów [1C];</li> <li>• Rekomenduje się, aby przerwać leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> w przypadku rozwinięcia się u pacjenta cukrzycowej kwasicy ketonowej [1A];</li> <li>• Sugeruje się, aby po wystąpieniu epizodu cukrzycowej kwasicy ketonowej i po jasnym zidentyfikowaniu jego przyczyny przedyskutować z pacjentem i klinicystami, czy korzyści z przywrócenia leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> przewyższają ryzyko [2D];</li> <li>• Sugeruje się, aby pacjentów rozpoczynających leczenie inhibitorami <b>SGLT2</b> pouczyć o objawach i oznakach cukrzycowej kwasicy ketonowej i poinstruować o konieczności czasowego zaprzestania przyjmowania <b>inhibitorów SGLT2</b> i konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem po ich wystąpieniu [1C];</li> <li>• Rekomenduje się, aby w każdym przypadku, w momencie rozpoczynania leczenia i na wizytach kontrolnych, udzielać wytycznych co do postępowania w trakcie zachorowania i jednoczesnego przyjmowania <b>inhibitorów SGLT2</b> [1C];</li> <li>• Sugeruje się, by osoby przyjmujące <b>inhibitory SGLT2</b> zostały pouczone, by nie stosowały diety ketogennej [2C];</li> <li>• Sugeruje się, by osoby które stosują post przerywany, a zwłaszcza osoby starsze, przyjmujące diuretyki lub z PChN rozważyły wstrzymanie przyjmowania <b>inhibitorów SGLT2</b> na okres postu i zbadanie poziomu ketonów w przypadku złego samopoczucia [2D];</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Hipoglikemia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się by rozważyć zmniejszenie dawek insuliny, pochodnych sulfonilomocznika, glinidów podczas rozpoczynania terapii <b>inhibitorami SGLT2</b> w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [1C];</li> <li>• Rekomenduje się, by w trakcie rozpoczynania terapii <b>inhibitorami SGLT2</b> u pacjentów przyjmujących pochodne sulfonilomocznika (np. gliklazyd) lub glinidy (np. repaglinid) przy HbA1c &lt; 58 mmol/mol i eGFR &gt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rozważyć zmniejszenie dawek pochodnych sulfonilomocznika lub glinidów o 50% w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [1C];</li> <li>• Rekomenduje się, by w trakcie rozpoczynania terapii <b>inhibitorami SGLT2</b> u pacjentów przyjmujących insulinę przy HbA1c &lt; 58 mmol/mol i eGFR &gt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> rozważyć zmniejszenie dawek insuliny o 20% w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii [1C];</li> <li>• Rekomenduje się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne w przypadku rozpoczynania terapii <b>inhibitorami SGLT2</b> u pacjentów stosujących wyłącznie metforminę ± pioglitazon ± inhibitory DPP-4/gliptyna lub GLP-1RA [1C];</li> </ul> <p><u>Ostre uszkodzenie nerek, hipowolemia i poziom potasu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się, aby u pacjentów, u których rozpoczęto terapię z zastosowaniem <b>inhibitorów SGLT2</b> nie przeprowadzać rutynowej oceny funkcji nerek świeżo po rozpoczęciu terapii [1C];</li> <li>• Sugeruje się, by jeśli u pacjenta przeprowadzono ocenę funkcji nerek w ciągu pierwszych tygodni po rozpoczęciu leczenia z zastosowaniem <b>inhibitorów SGLT2</b> z ostrożnością interpretować spadek eGFR, biorąc pod uwagę spodziewany wpływ leku, w celu zapobieżenia nieuzasadnionemu przerwaniu terapii [2B];</li> <li>• Sugeruje się, aby pacjentów w trakcie leczenia diuretykami konsultować w kierunku objawów hipowolemii i pouczyć by bacznie obserwowali czy nie rozwijają się u nich takie objawy po rozpoczęciu leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> [2B];</li> <li>• W przypadku gdy ocena funkcji nerek u pacjenta została przeprowadzona w czasie pierwszych kilku tygodni stosowania <b>inhibitorów SGLT2</b>, spadek poziomu eGFR należy interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę spodziewany efekt działania leku, aby uniknąć nieuzasadnionego przerwania terapii [2C];</li> <li>• Rekomenduje się by czasowo przerwać leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> w trakcie ostrej choroby [1C];</li> </ul> <p><u>Choroba naczyń obwodowych i ryzyko amputacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się, aby unikać rozpoczynania terapii <b>inhibitorami SGLT2</b> w przypadku stwierdzenia aktywnej choroby stóp (zakażenia, owrzodzenia lub niedokrwienia) oraz przerwanie leczenia u pacjentów, u których rozwijają się powikłania w obrębie stóp podczas leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> [2B];</li> <li>• Sugeruje się zastosowanie narzędzi typu shared decision-making, z właściwymi konsultacjami dotyczącymi ryzyka i korzyści wynikających z leczenia oraz konieczności rutynowej dbałości o stopy u pacjentów: z wysokim ryzykiem amputacji (po przebytych uprzednio amputacjach, istniejącą chorobą naczyń obwodowych, neuropatią obwodową) oraz pacjentów ponownie rozpoczynających leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> po ustąpieniu komplikacji w obrębie stóp, które wystąpiły w trakcie trwania terapii tą grupą leków [2B];</li> </ul> <p><u>Ryzyko złamań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się monitorowanie parametrów kostnych (w tym wapnia, fosforanów i PTH) adekwatnie do stopnia zaawansowania PChN) u pacjentów stosujących <b>inhibitory SGLT2</b> [2D];</li> </ul> <p><u>Grzybicze zakażenia narządów płciowych i zgorzel Fourniera:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci przed rozpoczęciem leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> zostali skonsultowani pod kątem ryzyka grzybiczych zakażeń narządów płciowych [1D];</li> <li>• Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci zostali skonsultowani pod kątem samoopieki w celu zachowania higieny narządów płciowych [1C];</li> <li>• Rekomenduje się, aby wszyscy pacjenci zostali pouczeni o objawach grzybiczych zakażeń narządów płciowych i sposobów radzenia sobie z nimi, w tym samoopieki [1D];</li> <li>• Sugeruje się, aby rozważyć profilaktyczne leczenie przeciugrzybicze u pacjentów z nawracającymi grzybiczymi zakażeniami narządów płciowych podczas leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b>, którego zasadność stosowania może być oceniona po 6 miesiącach lub wcześniej, jeśli to klinicznie wskazane [2D];</li> <li>• Sugeruje się, by leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> kontynuować w trakcie leczenia grzybiczych zakażeń narządów płciowych [2D];</li> <li>• Podkreśla się, że MHRA wydała ostrzeżenie i sugeruje się, aby wszyscy pacjenci byli konsultowani pod kątem objawów zgorzeli Fourniera i pouczeni o konieczności przerwania leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> i niezwłocznego udania się po pomoc w momencie rozwinięcia tych objawów [2D];</li> </ul> <p><u>Zakażenia dróg moczowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rekomenduje się czasowe przerwanie leczenia <b>inhibitorami SGLT2</b> w trakcie leczenia ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek lub uropesji [1C];</li> </ul> <p><u>Ciąża i karmienie piersią:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się, by wszystkie pacjentki w okresie prokreacyjnym były pouczone, przed zajściem w ciążę, o ryzyku związanym ze stosowaniem <b>inhibitorów SGLT2</b> w ciąży [2D];</li> <li>• Sugeruje się by przerywać leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> w trakcie planowania ciąży, w przypadku jej podejrzenia lub potwierdzenia [2D];</li> <li>• Sugeruje się by nie stosować <b>inhibitorów SGLT2</b> u kobiet karmiących piersią [2D];</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<p><u>Pacjenci z cukrzycą typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inhibitory SGLT2</b> można podawać chorym z cukrzycą typu 1 tylko pod ścisłą kontrolą lekarza diabetologa [1C];</li> <li>• Sugeruje się rozważenie przez zespół specjalistyczny możliwości rozpoczęcia terapii <b>inhibitorami SGLT2</b> u pacjentów z eGFR <math>\geq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i uACR <math>\geq 25</math>mg/mmol spowodowanym nefropatią cukrzycową, pomimo stosowania maksymalnych tolerowanych dawek inhibitorów ACE/ARB [2C];</li> <li>• U pacjentów z cukrzycą typu 1 rekomenduje się monitorowanie poziomu ciał ketonowych [1B];</li> </ul> <p><u>Pacjenci po przeszczepieniu nerki:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W chwili obecnej brak jest wystarczających dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa <b>inhibitorów SGLT2</b> w populacji pacjentów z funkcjonującym przeszczepem, aby można było sformułować zalecenia;</li> <li>• Jakikolwiek wykorzystanie <b>inhibitorów SGLT2</b> w leczeniu cukrzycy u pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie nerki powinno być oceniane przez wielodyscyplinarny zespół [2D];</li> </ul> <p><u>Ostra zdekompensowana niewydolność serca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sugeruje się, by rozpocząć leczenie <b>inhibitorami SGLT2</b> u osób z PChN (eGFR <math>\geq 20</math> ml/mi/1,73 m<sup>2</sup>) i ostrą zdekompensowaną niewydolnością serca [2B];</li> </ul>						
	<p>Siła dowodów</p> <table border="1" data-bbox="355 748 1425 1070"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 748 740 786">Poziom dowodów</th> <th data-bbox="740 748 1425 786">Jakość dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="355 786 740 913">1 – silna rekomendacja, aby stosować lub nie stosować leczenia, gdzie korzyści jasno przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów.</td> <td data-bbox="740 786 1425 943">A – wysokiej jakości dowody; spójne wyniki z prawidłowo zaprojektowanych RCT lub pewny wynik pochodzący z innego źródła. 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 data-bbox="355 913 740 1070">2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się).</td> <td data-bbox="740 943 1425 1070">C – niskiej jakości dowody pochodzące z badań obserwacyjnych lub z badań kontrolowanych charakteryzujących się licznymi ograniczeniami. D – dowody pochodzą jedynie z opisów przypadków lub opinii eksperckich.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło finansowania: brak informacji. Konflikt interesów: 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. 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.	2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się).	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. 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.						
2 – słabsza rekomendacja, w przypadku której ryzyka i korzyści są bardziej zbalansowane (sugeruje się).	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.						
PTN 2024 (Polska)	<p><b>Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej</b></p> <p><u>Leczenie</u></p> <p><u>Cele leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja ryzyka progresji PChN oraz powikłań, w tym hospitalizacji;</li> <li>• prawidłowe leczenie chorób współistniejących;</li> <li>• utrzymanie jakości życia, funkcjonowania społecznego i możliwości podejmowania pracy;</li> <li>• w populacji pediatrycznej dodatkowo: utrzymanie optymalnego rozwoju fizycznego, psychicznego i społecznego.</li> </ul> <p><u>Farmakoterapia:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kontrola ciśnienia i stosowanie inhibitorów układu renina-angiotensyna (RASi):       <ul style="list-style-type: none"> <li>• u osób dorosłych zaleca się utrzymywanie wartości ciśnienia skurczowego;</li> <li>• u osób z zespołem kruchości, ryzykiem upadków, ograniczoną oczekiwaną długością życia, objawową hipotonią ortostatyczną zaleca się rozważenie mniej intensywnego obniżenia wartości ciśnień;</li> <li>• Zaleca się wykonywanie ABPM 1x w roku u wszystkich dzieci z PChN, a następnie monitorowanie wartości ciśnień w pomiarach gabinetowych co 3-6 miesięcy. Korzystając z ABPM zaleca się utrzymywanie wartości <math>\leq 50</math> percentyla dla płci, wieku i wzrostu. W przypadku braku dostępności ABPM zaleca się pomiary gabinetowe i utrzymywanie wartości między 50. a 75. percentylem dla płci, wieku i wzrostu (chyba, że pojawiają się objawy hipotensji);</li> <li>• u pacjentów z PChN w stadiach G1-G4 lub A2-A3, wysokimi wartościami ciśnienia, zarówno bez jak i z rozpoznaniem cukrzycy, zaleca się rozpoczęcie leczenia ACEI lub ARB.</li> <li>• u pacjentów z PChN z albuminurią A1 (&lt;30 mg/g kreatyniny) należy rozważyć stosowanie ACEI lub ARB, jeśli istnieją dodatkowe wskazania do ich stosowania, np. nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zaleca się unikanie terapii łączonej ACEI, ARB i bezpośrednich inhibitorów reniny (DRI) u pacjentów z PChN (z cukrzycą i bez cukrzycy);</li> <li>○ w przypadku stosowania ACEI lub ARB należy dążyć do przyjmowania maksymalnej tolerowanej dawki;</li> <li>○ zmiany w wartościach ciśnienia tętniczego, stężenia kreatyniny i potasu w surowicy powinny być sprawdzone w ciągu 2-4 tygodni od inicjacji lub modyfikacji leczenia ACEI lub ARB;</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol>						



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o należy kontynuować stosowanie ACEI lub ARB przy wzroście kreatyniny nie przekraczającym 30% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia bądź modyfikacji leczenia;</li> <li>o hiperkaliemia związana ze stosowaniem ACEI lub ARB może być często skorygowana poprzez modyfikację podaży innych leków, dołączenie diuretyków lub modyfikację podaży potasu w diecie. Sugeruje się podjęcie tych działań, zanim podejmie się decyzję o odstawieniu lub redukcji dawki RASI;</li> <li>o zaleca się kontynuację stosowania ACEI lub ARB u pacjentów z PChN nawet wtedy, gdy eGFR spadnie poniżej 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;</li> <li>o zaleca się redukcję dawki lub odstawienie ACEI lub ARB w przypadku objawowej hipotensji, niekontrolowanej hiperkalcemii pomimo leczenia lub celem redukcji symptomów mocznicy podczas leczenia PChN G5 (eGFR &lt;15 ml/min. 1,73 m<sup>2</sup>).</li> </ul> <p><b>2. Stosowanie inhibitorów transportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT-2i, flozyny)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodnie z wytycznymi KDIGO oraz PTD zaleca się rozpoczęcie leczenia <b>SGLT2i</b> pacjentów z PChN (eGFR ≥ 20ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i cukrzycą typu 2 – zgodnie z ChPL oraz uwzględniając przeciwwskazania;</li> <li>• zaleca się stosowanie <b>SGLT2i</b> u pacjentów z PChN i niewydolnością serca;</li> <li>• zaleca się stosowanie <b>SGLT2i</b> u dorosłych osób z PChN z eGFR ≥ 20-45ml/min/1,73 m<sup>2</sup> – zgodnie z ChPL oraz uwzględniając przeciwwskazania;</li> <li>• jeśli rozpoczęto leczenie <b>SGLT2i</b> należy je kontynuować nawet przy zmniejszeniu eGFR poniżej 20ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, z wyjątkiem nietolerancji leku przez pacjenta lub rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego;</li> <li>• zaleca się wstrzymanie terapii <b>SGLT2i</b> w okresie wydłużonego głodzenia, zabiegów operacyjnych lub w sytuacjach zwiększonego ryzyka ketozy;</li> <li>• terapia <b>SGLT2i</b> nie wymaga modyfikacji częstości kontroli stężenia kreatyniny, a spadek eGFR obserwowany po inicjacji terapii <b>SGLT2i</b> nie stanowi wskazania do odstawienia leku, gdyż jest odwracalny i odzwierciedla likwidację szkodliwej hiperfiltracji kłębuszkowej.</li> </ul> <p><b>3. Stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego (MRAs)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób z PChN G3-G5 stosowanie steroidowych MRA (verospiron, eplerenon) jest obciążone kilkuprocentowym ryzykiem hiperkaliemii i wymaga jej okresowej kontroli;</li> <li>• zaleca się zastosowanie niesteroidowego MRA (finerenon) u osób dorosłych z cukrzycą typu 2 i eGFR &gt; 25ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, prawidłowym poziomem potasu w surowicy i albuminurią (&gt; 30mg/g) pomimo zastosowania maksymalnych tolerowanych dawek ACEi ARB;</li> <li>• finerenon jest szczególnie zalecany w populacji osób z PChN i cukrzycą typu 2, które są obciążone wysokim ryzykiem progresji PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych (czyli z utrzymującą się albuminurią) pomimo stosowania standardowego leczenia;</li> <li>• finerenon może być dodany do terapii ACEi/ARB i <b>SGLT2i</b> u pacjentów z cukrzycą typu 2 i PChN;</li> <li>• należy monitorować stężenie potasu podczas stosowania finerenonu.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji.  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
<b>Wytyczne uwzględnione w AWA OT.423.0.20.2023</b>	
PTN 2023 (Polska)	<p><b>Dokument dotyczy farmakologicznej nefroprotekcji w PChN niezwiązanej z cukrzycą – stanowisko praktyki klinicznej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego</b></p> <p><u>Blokada układu renina-angiotensyna-aldosteron:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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).</li> <li>• Stanowisko 3.4.: Nie zaleca stosowania kombinacji ACEi i ARB (1A).</li> <li>• 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 &gt; 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).</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><u>Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2i):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaleca stosowanie inhibitorów <b>SGLT2</b> u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek bez cukrzycy i eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w celu zapobiegania lub spowalniania postępu przewlekłej choroby nerek (1A). Zaleca się stosowanie <b>SGLT2i</b> o udowodnionej skuteczności w leczeniu przewlekłej choroby nerek bez cukrzycy (dapagliflozyna, <b>empagliflozyna</b>) (1A).</li> <li>• Jeśli to możliwe, zaleca się dodanie <b>SGLT2i</b> do ACEi lub ARB jako leku nefroprotektoryjnego pierwszego rzutu, szczególnie u pacjentów ze zwiększoną albuminurią (1A). W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji ACEi/ARB stosowanie tych leków nie jest warunkiem rozpoczęcia terapii <b>SGLT2i</b> (2B).</li> </ul> <p>Siła rekomendacji: nie określono.  <u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznych źródeł finansowania.  <u>Konflikt interesów:</u> przedstawiono konflikty interesów autorów.</p>
<p><b>PTN 2020 (Polska)</b></p>	<p><b>Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i eGFR &lt; 60 ml/min. – opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, <b>inhibitor SGLT-2</b> lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.</li> </ul> <p>Siła rekomendacji: brak informacji.  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.  <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji.</p>
<p><b>ESC 2023 (Europa)</b></p>	<p><b>Wytyczne ESC 2023 dotyczące postępowania w chorobach układu krążenia u pacjentów chorych na cukrzycę</b></p> <p><u>Zalecenia dla pacjentów z PChN i cukrzycą:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecana jest maksymalna tolerowana dawka ACEi lub ARB [I,A].</li> <li>• <b>Inhibitor SGLT2</b> (kanagliflozyna, <b>empagliflozyna</b> lub dapagliflozyna) jest zalecany u pacjentów z T2DM (cukrzyca typu 2) i PChN z eGFR ≥20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w celu zmniejszenia ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek [I,A].</li> <li>• Finerenon zalecany jest jako dodatek do ACEi lub ARB u pacjentów z T2DM i eGFR &gt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> z wskaźnikiem albumina/kreatynina w moczu (UACR) ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) lub eGFR 25–60 ml/min /1,73 m<sup>2</sup> i UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) w celu ograniczenia zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek [I,A].</li> <li>• W celu uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii zaleca się stosowanie agonistów receptorów GLP-1 (GLP-1 RA) przy eGFR &gt;15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ze względu na niskie ryzyko hipoglikemii oraz korzystny wpływ na masę ciała, ryzyko sercowo-naczyniowe i albuminurię [I,A].</li> <li>• Nie zaleca się łącznego stosowania ARB z ACEi [III, B].</li> </ul> <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.  <u>Poziom dowodów:</u> 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><b>ADA 2023 (USA)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczą standardów opieki nad cukrzycą Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego PChN i zarządzanie ryzykiem:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów niebędących w ciąży, chorych na cukrzycę i nadciśnienie, zaleca się stosowanie ACEi lub ARB u osób z umiarkowaną 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 &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [A].</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (&lt;30 mg/g kreatyniny) i prawidłowy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej [A].</li> <li>• U osób chorych na cukrzycę typu 2 i cukrzycową chorobę nerek zaleca się stosowanie <b>inhibitora SGLT2</b> w celu ograniczenia postępu PChN i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i UACR <math>\geq 200</math> mg/g [A].</li> <li>• W przypadku osób chorych na cukrzycę typu 2 i cukrzycową chorobę nerek zaleca się stosowanie <b>inhibitora SGLT2</b> w celu ograniczenia postępu przewlekłej choroby nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej wynoszącym <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i UACR na poziomie od normy do 200 mg/g [B].</li> <li>• U osób chorych na cukrzycę typu 2 i cukrzycową chorobę nerek należy rozważyć zastosowanie <b>inhibitorów SGLT2</b> (jeśli szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosi <math>\geq 20</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), agonisty peptydu glukagonopodobnego 1 lub niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (jeśli szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej wynosi 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dodatkowo w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [A].</li> <li>• 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].</li> </ul>
	<p><u>Poziom dowodów:</u></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>
<p><b>NICE 2021</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Zalecenia postępowania dotyczące leczenia przewlekłej choroby nerek</b></p> <p><u>Leczenie nadciśnienia tętniczego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy postępować zgodnie z rekomendacjami dot. leczenia nadciśnienia u pacjentów z PChN, nadciśnieniem i ACR (wskaznik albumina/kreatynina w moczu) na poziomie 30 mg/mmol lub mniej.</li> <li>• Należy zaoferować ARB (antagoniści receptora angiotensyny) lub ACEi (inhibitory konwertazy angiotensyny) (w najwyższej tolerowanej dawce) dorosłym, dzieciom i młodzieży z PChN i nadciśnieniem oraz ACR &gt;30 mg/mmol (kategoria A3 dla ACR).</li> </ul> <p><u>Farmakoterapia pacjentów z przewlekłą chorobą nerek ze współistniejącą, oporną przetrwałą proteinurią (na podstawie wytycznych dotyczących leczenia pacjentów z cukrzycą):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorosłym chorym z PChN i cukrzycą (typu 1 i 2) należy zaoferować ARB lub ACEi (najwyższe tolerowane dawki), jeśli ACR jest <math>\geq 3</math> mg/mmol.</li> <li>• U dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE ( w najwyższej tolerowanej dawce) należy rozważyć zastosowanie <b>inhibitorów SGLT-2</b> (inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2) (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACR znajduje się w przedziale 3 – 30 mg/mmol, i</li> <li>○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR).</li> </ul> </li> <li>• Dorosłym chorym z cukrzycą typu 2 i PChN, którzy przyjmują ARB lub ACE ( w najwyższej tolerowanej dawce) zaproponuj <b>inhibitory SGLT2</b> (jako terapia dodana do inhibitorów ARB lub ACE), jeśli: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ACR przekracza 30 mg/mmol, i</li> <li>○ spełnione są kryteria dopuszczenia do obrotu (w tym odpowiedni próg eGFR).</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje						
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla dorosłych z PChN bez cukrzycy:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Ocena nefrologiczna i propozycja zastosowania ARB lub ACEI (najwyższa tolerowana dawka), jeśli ACR <math>\geq 70</math> mg/mmol (...).</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Antagoniści układu renina-angiotensyna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie należy oferować leczenia skojarzonego antagonistami układu renina-angiotensyna chorym z PChN.</li> <li>• Należy poinformować chorych, którym przepisano antagonistę układu renina-angiotensyna, o znaczeniu:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ osiągnięcia optymalnej tolerowanej dawki leku, oraz</li> <li>◦ monitorowania eGFR i potasu w surowicy w celu osiągnięcia celów leczenia w bezpieczny sposób.</li> </ul> </li> <li>• U chorych z PChN należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i oszacować GFR przed rozpoczęciem stosowania antagonistów układu renina-angiotensyna. Należy także powtórzyć te pomiary od 1 do 2 tygodni po rozpoczęciu stosowania leków i po każdym zwiększeniu dawki.</li> <li>• Nie należy rutynowo podawać antagonisty układu renina-angiotensyna chorym z PChN, jeśli stężenie potasu w surowicy przed leczeniem przekracza 5,0 mmol/l (...)</li> <li>• Po wprowadzeniu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna nie należy modyfikować dawki, jeśli spadek GFR w stosunku do wartości wyjściowej przed leczeniem jest mniejszy niż 25% lub wzrost kreatyniny w surowicy w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 30%.</li> <li>• Jeśli po rozpoczęciu lub zwiększeniu dawki antagonistów układu renina-angiotensyna występuje zmniejszenie eGFR lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, ale jest ono mniejsze niż 25% (eGFR) lub 30% (kreatynina w surowicy) wartości wyjściowej, należy powtórzyć test za 1–2 tygodnie. Nie należy modyfikować dawki antagonisty układu renina-angiotensyna, jeśli zmiana eGFR jest mniejsza niż 25% lub zmiana stężenia kreatyniny w surowicy jest mniejsza niż 30%.</li> <li>• Jeśli zmiana eGFR wynosi 25% lub więcej lub zmiana kreatyniny w surowicy wynosi 30% lub więcej:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ należy zbadać inne przyczyny pogorszenia czynności nerek, takie jak zmniejszenie objętości krwi lub jednoczesne stosowanie leków (na przykład niesteroidowych leków przeciwzapalnych),</li> <li>◦ jeśli nie zostanie znaleziona żadna inna przyczyna pogorszenia czynności nerek, należy odstawić antagonistę układu renina-angiotensyna lub zmniejszyć dawkę do wcześniej tolerowanej niższej dawki i w razie potrzeby dodać inny lek przeciwnadciśnieniowy.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Statyny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy przestrzegać osobnych zaleceń NICE (modyfikacja stężenia lipidów) dotyczących stosowania statyn w PChN, zgodnie z którymi chorym z PChN w celu pierwotnej i wtórnej prewencji wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej należy zaoferować atorwastatinę w dawce 20 mg, przy czym dozwolone jest zwiększenie dawki, jeśli nie osiągnięto &gt;40% redukcji poziomu cholesterolu nie-HDL i chorzy mają eGFR na poziomie <math>\geq 30</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; w przypadku chorych z eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zwiększenie dawki jest dozwolone po konsultacji z nefrologiem.</li> </ul> <p><u>Doustne leki przeciwplatek i antykoagulanty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy zaoferować leki przeciwplatekowe chorym z PChN we wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, przy świadomości zwiększonego ryzyka krwawienia.</li> </ul>						
	<p><u>Siła dowodów:</u></p> <table border="1" data-bbox="355 1525 1444 1798"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 1525 558 1563">Czasownik</th> <th data-bbox="558 1525 1444 1563">Znaczenie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="355 1563 558 1682">Offer/refer/advise</td> <td data-bbox="558 1563 1444 1682">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 data-bbox="355 1682 558 1798">Consider</td> <td data-bbox="558 1682 1444 1798">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.  <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><b>AHA 2020 (USA)</b></p>	<p><b>Stanowisko AHA dotyczące kardio- i nefroprotekcji z zastosowaniem nowych leków przeciwcukrzycowych u pacjentów z cukrzycą i PChN</b></p> <p>(...) U pacjentów z PChN można odnieść korzyści ze stosowania zarówno <b>inhibitorów SGLT-2</b>, jak i agonistów GLP-1 w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Niemniej badania prowadzone w populacjach pacjentów z PChN nadal trwają. Korzyści ze stosowania inhibitorów <b>SGLT-2</b> w populacji pacjentów z chorobą nerek</p>						

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>występują u pacjentów leczonych już wcześniej inhibitorami układu RAA. Biorąc pod uwagę spójne efekty uzyskiwane podczas leczenia inhibitorami <b>SGLT-2</b> 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 <b>SGLT-2</b> w zakresie redukcji ryzyka niewydolności serca i agonistów GLP-1 w przypadku miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej, leczenie powinno być dobierane indywidualnie do pacjenta, biorąc pod uwagę fenotyp.</p> <p>Ze względu na większe doświadczenie w stosowaniu agonistów GLP-1 u pacjentów w stadium 4-5 PChN (nieodializowanych), zaleca się rozważenie zastosowania w pierwszej kolejności inhibitorów <b>SGLT-2</b> na wcześniejszych stadiach PChN, a następnie zmianę na agonistę GLP-1 w miarę postępu choroby (eGFR &lt; 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>).</p> <p>W wytycznych zaznaczono, iż zaproponowane sugestie oparte są na dostępnych danych i mogą ulec zmianie wraz z dostępem do nowych wyników trwających RCT.</p>
	<p><u>Siła dowodów:</u> brak informacji.  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.  <u>Konflikt interesów:</u> &gt; 50% autorów nie miało konfliktu interesów.</p>
<p><b>ERA/EDTA 2019</b> (Europa)</p>	<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PChN (eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub eGFR &gt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i mikroalbuminuria lub makroalbuminuria): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ z HbA1c &gt;7% leczeni metforminą (lub z przeciwwskazaniami/nietolerancją) – w pierwszej kolejności należy zastosować <b>inhibitor SGLT-2</b> z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym; (...)</li> <li>○ z HbA1c &lt;7% - w pierwszej kolejności należy rozważyć zmianę ≥1 leków (z wyjątkiem metforminy) na <b>inhibitor SGLT-2</b> z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotekcijnym. (...)</li> </ul> </li> </ul>
	<p><u>Siła rekomendacji:</u> brak informacji.  <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji.  <u>Konflikt interesów:</u> Eksperti zgłosili brak konfliktu interesów.</p>
<p><b>KDIGO 2020, 2022</b> (Świat)</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczące oceny i leczenia przewlekłej niewydolności nerek – KDIGO 2020</b></p> <p><u>Leczenie przeciwhiperqlikemiczne chorych z cukrzycą typu 2 i PChN (KDIGO 2020 – cukrzyca):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (...) Rekomenduje się leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2, PChN i eGFR ≥30 ml/min/ 1,73 m<sup>2</sup> inhibitorami <b>SGLT2</b>. (1,A)</li> </ul> <p><b>Kompleksowa opieka nad chorymi na cukrzycę i PChN – KDIGO 2022</b></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><b>Monitorowanie glikemii i cele leczenia u pacjentów z cukrzycą i PChN</b></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 &lt;6,5% do &lt;8,0% u pacjentów z cukrzycą i PChN nieleczonych dializami [1C].</p> <p><b>Terapie przeciwhiperqlikemiczne u chorych na cukrzycę typu 2 (T2D) i PChN</b></p> <p>Zarządzanie glikemią u pacjentów z T2D i PChN powinno obejmować modyfikację stylu życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2 (<b>SGLT2i</b>) 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 m<sup>2</sup> metforminą [1B].</p> <p>Zaleca się leczenie pacjentów z T2D, PChN i eGFR ≥20 ml/min na 1,73 m<sup>2</sup> za pomocą <b>SGLT2i</b> [1A].</p> <p>U pacjentów z T2D i PChN, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych wartości docelowych glikemii pomimo stosowania metforminy i <b>SGLT2i</b> lub którzy nie są w stanie stosować tych leków, zaleca się stosowanie długo działającego agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) [1B].</p>
	<p><u>Siła rekomendacji:</u>  1 – rekomendowany  2 – sugerowany</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Ocena jakości dowodów została przeprowadzona z zastosowaniem systemu GRADE. <u>Źródło finansowania:</u> wytyczne nie były finansowane z zewnętrznych źródeł. <u>Konflikt interesów:</u> Ekspersi wskazali na brak konfliktu interesów.

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; ARB – antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensin receptor blocker); ASN – American Society of Nephrology; CKD – przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease); 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; MRA – agonści receptora mineralokortykoidowego; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PChN – przewlekła choroba nerek; PTN – Polskie Towarzystwo Nefrologiczne; RAA – układ renina-angiotensyna-aldosteron; RAS – układ renina-angiotensyna; SGLT-2 – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2; UKKA – UK Kidney Association.

### 3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych oraz jednego stowarzyszenia pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano jedną opinię od jednego eksperta klinicznego, która spełniała wymogi formalne. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

#### Opinia eksperta klinicznego

**Tabela 8. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe**

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
<b>prof. dr hab. med. Oktawia Mazanowska</b> Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii	
<p>W leczeniu farmakologicznym PChN standardem jest zapewnienie: bardzo dobrej kontroli ciśnienia tętniczego krwi (stosowanie ACEi lub ARB u osób bez przeciwwskazań), leczenie współistniejącej cukrzycy (stosowanie metforminy do eGFR &gt; 30 ml/min) i leczenie dyslipidemii (statyna), a obecnie także stosowanie SGLT2i. Jest to tzw. leczenie nefroprotektoryjne. Adekwatne leczenie farmakologiczne i wprowadzenie modyfikacji stylu życia (dieta, redukcja masy ciała, ograniczenie spożycia soli kuchennej, wysiłek fizyczny, edukacja prozdrowotna) mają na celu zwolnienie progresji przewlekłej choroby nerek (PChN).</p> <p>Zwolnienie progresji PChN zmniejszy istotnie liczbę chorych wchodzących w bardziej zaawansowane stadium PChN lub PChN w st. G5 wymagającą leczenia nerkozastępczego. Ponadto wprowadzenie SGLT2i zmniejszy ryzyko powikłań towarzyszącej chorobowości sercowo-naczyniowej.</p> <p>Całkowity efekt wprowadzenia SGLT2i powinien zmniejszyć liczbę chorych kwalifikowanych do leczenia nerkozastępczego lub odsunąć w czasie jego rozpoczęcie.</p>	<p>Poprawa jakości życia (QoL). Wydłużenie czasu życia. Wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii nerkozastępczego. Wydłużenie czasu aktywności zawodowej chorych z PChN. Zmniejszenie konieczności hospitalizacji z powodu PChN i chorób towarzyszących.</p>

Technologie opcjonalne wskazane przez eksperta klinicznego przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
<b>prof. dr hab. med. Oktawia Mazanowska</b> Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii						
Dorośli pacjenci z eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do <45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , bez albuminurii i białkomoczu stosujący	ACEi/ARB, inne leki hipotensyjne,		Nieco mniejsze dawki ACEi/ARB lub odstawienie, inne leki hipotensyjne – jak dotychczas lub mniejsze dawki	☒	☐	Leczenie jest w standardzie opieki nefroprotektoryjnej

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/lub odpowiednie referencje bibliograficzne
		aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.	Statyna		Jak dotychczas	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Leczenie jest w standardzie opieki nefroprotekcyjnej
	Leki moczopędne najczęściej diuretyki pętłowe ze względu na zaawansowanie PChN		Nieco mniejsze dawki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie jest w standardzie opieki nefroprotekcyjnej
	Metformina (do GFR >30 ml/min) i inne leki w leczeniu p/cukrzycowym u chorych z cukrzycą		Nieco mniejsze dawki, lub odstawienie	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	Leczenie jest w standardzie leczenia hiperglikemii przy GFR>30ml/min
Dorośli pacjenci z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem. stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.	ACEi/ARB, inne leki hipotensyjne,		Nieco mniejsze dawki ACEi/ARB lub odstawienie, inne leki hipotensyjne – jak dotychczas lub mniejsze dawki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie jest w standardzie opieki nefroprotekcyjnej
	Statyna,		Jak dotychczas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie jest w standardzie opieki nefroprotekcyjnej
	Leki moczopędne		Nieco mniejsze dawki	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie jest w standardzie opieki nefroprotekcyjnej
	Metformina i inne leki w leczeniu p/cukrzycowym u chorych z cukrzycą		Nieco mniejsze dawki, lub odstawienie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Leczenie jest w standardzie leczenia hiperglikemii i/lub insulinooporności

Dodatkowo ekspert wskazał, iż:

Wszystkie ww. grupy leków stosowanych w nefroprotekcji mają udowodnione zalecenia do stosowania w PChN. Nie można określić leku najbardziej skutecznego, ponieważ leczenie musi być indywidualizowane i leki mają różny efekt u różnych chorych.

Tabela 10. Odpowiedzi eksperta klinicznego na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	W chwili obecnej wszystkie leki ww. grup są dostępne dla większości pacjentów. Niektóre preparaty (szczególnie leki oryginalne) mogą mieć większą odpłatność lub 100%, jednak większość z nich (szczególnie leki generyczne) jest refundowana w Polsce lub (obecnie) bezpłatna dla chorych powyżej 65 r.ż. Żadna z ww. grup nie leczy PChN, ale ich łączne działanie zwalnia progresję PChN.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	W chwili obecnej wszystkie leki ww. grup są dostępne dla większości pacjentów. Edukacja lekarzy POZ, prowadzona przez Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, szkolenia dla Lekarzy POZ, literatura medyczna są dostępne. Wprowadzenie Opieki Koordynowanej w dziedzinie nefrologii ułatwi konsultacje pomiędzy Lekarzem POZ, a specjalistą - wprowadzając szybką ścieżkę kontaktu (np. telefoniczną).

Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Jeżeli empagliflozyna będzie refundowana dla ocenianych grup pacjentów (jak refundacja dla pacjentów z cukrzycą t.2, niewydolnością serca i PChN w określonych wartościach GFR) - to wdrożenie terapii będzie zależało od wiedzy Lekarzy POZ.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę problemów.
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <b>bardziej skorzystać</b> ze stosowania ocenianej technologii?	Uważam, że najbardziej korzystne efekty wdrożenia refundowanej terapii EMPA będą w grupie dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB. Dla tych pacjentów wydłużenie czasu do wystąpienia zaawansowanej PChN jest istotne życiowo (praca zawodowa, jakość życia, życie rodzinne bez dializy, efekt dla gospodarki związany z pracą zawodową).
Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <b>nie skorzystają</b> ze stosowania ocenianej technologii?	Uważam, że prawdopodobnie nieco mniejszy pożądaný efekt będzie zauważalny w grupie pacjentów z bardziej zaawansowaną PChN tj. dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do <45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , bez albuminurii i białkomoczu.
Czy w Polsce wykonywane są rutynowo w ramach POZ badania albuminurii oraz inne badania oceniające ilościowo białkomocz i albuminurię? Czy proces identyfikacji chorych z białkomoczem/albuminurią w pomiarze ilościowym jest utrudniony?	W chwili obecnej badania albuminurii nie są rutynowo wykonywane w POZ. Trzeba dodatkowo zlecić albuminurię, a jeszcze lepiej ACR. Natomiast białkomocz jest prawidłowo oceniany w większości sposobów badania ogólnego moczu. Niekiedy jednak (przy badaniu półilościowym) trzeba zlecać dodatkowo: ocenę białkomoczu w badanej próbce moczu, najlepiej uzupełnioną o ocenę stężenia kreatyniny w badanej próbce moczu, co pozwala oszacować białkomocz dobowy (UPCR) zgodnie z współczynnikiem Ginsberga.
Proszę wskazać, czy w Polsce pacjenci z ocenianej populacji docelowej nabywają fozyny z odpłatnością 100% (we własnym zakresie)? Jeśli tak, proszę podać jaki odsetek pacjentów z populacji docelowej przyjmuje fozyny nabywane we własnym zakresie?	Nie mam danych dotyczących tego problemu. Są pacjenci, niespełniający zasad refundacji, np. z eGFR >60 ml/min/1,73m <sup>2</sup> , z albuminurią lub białkomoczem, kupujący z odpłatnością 100%.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych;	Poprawa jakości życia (QoL). Wydłużenie czasu życia. Wydłużenie czasu do rozpoczęcia terapii nerkozastępczego. Wydłużenie czasu aktywności zawodowej chorych z PChN. Zmniejszenie konieczności hospitalizacji z powodu PChN i chorób towarzyszących.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia: b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	Brak wiedzy na ten temat.
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?	Colbert G.B., i wsp.: Empaliflozin in adults with chronic kidney disease (CKD): Current evidence and place in therapy. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2023; 19: 133-142. CREDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY oraz inne. Wprowadzenie szerokiej refundacji EMPA jest uzasadnione medycznie i przyniesie wymierne korzyści leczonym pacjentom, szczególnie drugiej ocenianej grupie.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. obecnie finansowane w Polsce w leczeniu PChN są:

- 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);
- Fozyny – doustne leki przeciwcukrzycowe, w tym dapagliflozyna w ramach wskazania: przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii (w ramach grupy limitowej 251.0);
- Antagoniści aldosteronu – finerenon, we wskazaniu: przewlekła choroba nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) w przebiegu cukrzycy typu 2, u dorosłych pacjentów leczonych insuliną.



### 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
<p><b>Kontynuacja stosowanego dotychczas leczenia standardowego (SoC, ang. Standard of Care) +/- placebo celem zaślepienia ocenianej interwencji*</b></p>	<p>„Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (...) w spowalnianiu progresji PChN obecnie stosuje się leki takie jak: blokery receptora angiotensynowego (ARB) i inhibitory ACE (inhibitory konwertazy angiotensyny) i statyny (jeśli istnieją wskazania kliniczne). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi rekomendowane jest również stosowanie inhibitorów SGLT 2 i agonistów GLP 1. Spośród wymienionych finansowaniem dla pacjentów polskich z PChN objęte są leki z grup ARB, inhibitorów ACE i statyny. Finansowaniem ze środków publicznych objęte są również dodawane do nich flozyny, natomiast brak jest finansowania agonistów GLP-1.”</p> <p>„Należy przy tym zauważyć, że w chwili obecnej empagliflozyna jest już objęta finansowaniem w leczeniu PChN u dorosłych pacjentów z eGFR &lt;60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. Tym samym sformułowane powyżej zapisy wskazania refundacyjnego wskazują, że przedkładane analizy odnoszą się jedynie do nowej, nieobjętej jeszcze refundacją populacji chorych na PChN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez albuminurii i białkomoczu, lub</li> <li>eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do &lt; 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem.</li> </ul> <p>W takim samym zakresie jak obecny zakres finansowania empagliflozyny w leczeniu PChN refundacją objęty jest również inny inhibitor SGLT2 – dapagliflozyna (MZ 17/06/2024). Analizując zakres wnioskowanego nowego, rozszerzającego wskazania refundacyjnego dla empagliflozyny w porównaniu do stanu obecnego refundacji flozyn w Polsce (co zobrazowano na poniższym wykresie) widocznym jest, że wciąż duża grupa pacjentów pozostaje bez dostępu do leczenia inhibitorami SGLT2. W związku z faktem, że przedkładane analizy mają na celu ocenę efektywności leczenia empagliflozyną w populacji chorych obecnie nieobjętych finansowaniem leczenia tą substancją oraz biorąc pod uwagę, że dapagliflozyna jest obecnie finansowana w populacji zbieżnej z tą, w której objęta refundacją jest empagliflozyna należy uznać, że dapagliflozyna (dodana do SoC) nie stanowi właściwego komparatora w ramach przedkładanych analiz.</p> <p>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 (...). 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>Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest niekompletny. Szczegóły przedstawiono w ramach komentarza pod niniejszą tabelą.</p>

\*SoC oparte na ACEi/ARB, o ile leki z tych grup mogły zostać zastosowane, w przypadku pacjentów, u których leki z grup ACEi/ARB nie mogły być zastosowane (były niewskazane lub nietolerowane) postępowanie standardowe stanowiło leczenie bez ACEi/ARB i leków z grupy SGLT2i.

#### Komentarz analityka Agencji

Warto zwrócić uwagę, iż pacjenci w Polsce w ramach intensyfikacji leczenia w PChN stosują (ze 100% odpłatnością) lek Forxiga (dapagliflozyna, prezentacja leku po 30 tabl. w opakowaniu). Należy także mieć na uwadze zarejestrowanie szeregu odpowiedników leku Forxiga i Jardiance<sup>4</sup>, co umożliwi w przyszłości szerszej liczbie pacjentów z PChN dostęp do terapii flozynami.

Ankietowany w toku pracy nad AWA ekspert kliniczny prof. dr hab. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii wskazała, iż są w Polsce pacjenci, niespełniający zasad refundacji, np. z eGFR > 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, kupujący flozyny z odpłatnością 100% (nie określono skali zjawiska – przyp. Analityka Agencji).

<sup>4</sup> <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 08.11.2024 r.]

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne 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  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

W ramach wyszukiwania dowodów kryteria włączania i wykluczenia populacji zmodyfikowano uwzględniając aktualnie refundowane wskazania produktu leczniczego Jardiance (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji).

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

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (PChN) oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bez albuminurii i białkomoczu, lub</li> <li>• eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem*,</li> </ul> <p>stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.</p> <p>W przypadku nieodnalezienia wysokiej jakości badań klinicznych przeprowadzonych w populacji spełniającej w/w kryteria, do przeglądu włączano badania przeprowadzone w szerszej populacji dorosłych chorych z PChN, o ile:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu przeprowadzono analizę w podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na wyjściowe wartości eGFR lub albuminurię (uACR) / białkomocz; lub</li> <li>• populacja badania spełniała jedno z kryteriów definiujących ocenianą populację (tj. włączano pacjentów z eGFR od 20 do <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub z eGFR od 60 do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub z uACR <math>&lt; 30</math> mg/g lub z uACR <math>&gt; 30</math> mg/g).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>&lt; 18</math> r.ż.;</li> <li>• brak wymogu rozpoznania PChN w kryteriach włączenia do badania;</li> <li>• obecność przeciwwskazań określonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego Jardiance;</li> <li>• pacjenci, u których już rozpoczęto leczenie nerkozastępcze z powodu schyłkowej niewydolności nerek (przewlekłe dializowani lub po przeszczepie nerki).</li> </ul>	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"> <li>• empagliflozyna w innej dawce niż 10 mg dziennie;</li> <li>• brak kontynuacji SoC, istotna zmiana w zakresie SoC inna niż dodanie empagliflozyna;</li> <li>• stosowanie leków/terapii eksperymentalnych.</li> </ul>	Dawkowanie zgodne z ChPL Jardiance.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparator	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"> <li>• brak kontynuacji SoC/istotna zmiana w zakresie SoC;</li> <li>• lek z grupy inhibitorów SGLT2 lub SGLT1/2 w ramach SoC;</li> <li>• aktywny komparator inny niż SoC (w tym inny lek z grupy SGLT2i);</li> <li>• stosowanie leków/terapii eksperymentalnych.</li> </ul>	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora w podziale na subpopulacje przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.
Punkty końcowe	<p><b>Skuteczność:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia nerkowe: progresja choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii, przeszczep nerki, spadek eGFR względem wartości wyjściowej o <math>\geq 40\%</math>, <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 57\%</math> (podwojenie stężenia kreatyniny), spadek eGFR do wartości odpowiadających schyłkowej niewydolności nerek (<math>&lt; 10</math>, <math>&lt; 15</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zgon z przyczyn nerkowych;</li> <li>• zdarzenia sercowo-naczyniowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, poważne zdarzenie sercowo-naczyniowe (4P-MACE, 3P-MACE), hospitalizacja z powodu niewydolności serca;</li> <li>• hospitalizacje, bez względu na przyczynę;</li> <li>• zgony, bez względu na przyczynę;</li> <li>• złożone punkty końcowe obejmujące w/w zdarzenia nerkowe, sercowo-naczyniowe, hospitalizacje lub zgony;</li> <li>• 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;</li> <li>• dna moczanowa;</li> <li>• nowe rozpoznanie cukrzycy;</li> <li>• wartości końcowe lub zmiany stężenia HbA1c lub glukozy;</li> <li>• konieczność stosowania innych leków, terapii</li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane (w tym ciężkie);</li> <li>• przerwanie leczenia;</li> <li>• hospitalizacje związane ze zdarzeniami niepożądanymi;</li> <li>• 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;</li> <li>• ostry spadek eGFR w początkowym okresie leczenia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• farmakokinetyka lub farmakodynamika leku;</li> <li>• parametry laboratoryjne oceniane w celach eksploracyjnych (nieoznaczane w praktyce klinicznej);</li> <li>• jakość życia (QoL), oceniana narzędziami przeznaczonymi do oceny wpływu określonych chorób/stanów klinicznych na QoL, innych niż choroby nerek (np. kardiomiopatii, cukrzycy, nowotworów).</li> </ul>	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.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania pierwotne, których wyniki opublikowano w formie pełnotekstowych artykułów, w języku angielskim lub polskim: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (w tym pragmatyczne);</li> <li>○ badania obserwacyjne (pro- lub retrospektywne, w tym badania oparte na rejestrach pacjentów) z obecnością grupy kontrolnej (w której stosowano SoC); oraz bez grupy kontrolnej (oceniające co najmniej 20 pacjentów);</li> </ul> </li> <li>• Materiały niepublikowane udostępnione przez Wnioskodawcę, prezentujące dodatkowe, tj. nieuwzględnione w publikacjach, wyniki opublikowanych w postaci co najmniej jednego artykułu pełnotekstowego badań pierwotnych, które spełniły wszystkie pozostałe kryteria włączenia do analizy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowania wtórne;</li> <li>• 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;</li> <li>• badania kliniczne z niewłaściwą grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej;</li> <li>• analizy ekonomiczne, wyniki modelowania matematycznego przebiegu choroby i/lub wyników leczenia;</li> <li>• doniesienia konferencyjne lub listy do redakcji z badań nieopublikowanych, (nieposiadających pełnotekstowej publikacji), preprinty.</li> </ul>	Brak uwag.

\*Albuminuria wyrażona stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR)  $\geq 30$  mg/g lub równoważny białkomocz.

### 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.

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](http://clinicaltrials.gov); EU Clinical Trials Register – [clinicaltrialsregister.eu](http://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: 14.08.2024 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) 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 29.10.2024 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 11 publikacji opisujących następujące dwa badania pierwotne:

- EMPA-KIDNEY (7 publikacje, EMPA vs placebo);
- EMPA-REG RENAL (1 publikacja, EMPA 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 21 przeglądów systematycznych: Ameri 2022, Berezin 2024, Chen 2023, Garcia Sanchez 2022, Ghosal 2023, Hasan 2024, Kani 2024, Lin 2022, Ma 2023,

Madonna 2024, Natale 2024, Qu 2021, Rasaei 2023, Shiau 2024, Theodorakopoulou 2024, Wang 2024a, Wang 2024b, Yip 2022, Zhang 2024a, Zhang 2024b, Zhou 2024.

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
<p><b>EMPA-KIDNEY</b> Herrington 2023 <b>NCT03594110</b> <u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim.</p>	<p><b>Typ badania:</b> Randomizowane, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe (241 ośrodków w 8 państwach), podwójnie zaślepienie, badanie kliniczne III fazy.</p> <p><b>Zaślepienie:</b> Tak, podwójne (pacjenci, personel medyczny, centralne potwierdzenie wybranych, ocenianych zdarzeń klinicznych przez zaślepionych klinicystów).</p> <p><b>Randomizacja:</b> Tak, przy użyciu algorytmu przeprowadzona zgodnie z zasadą minimalizacji.</p> <p><b>Interwencja:</b> 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).</p> <p>SoC stanowiła monoterapia lekiem hamującym układ renina-angiotensyna (RAS), tj. pojedynczym inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACEi) lub antagonistą receptora angiotensyny (ARB). 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><b>Komparator:</b> Placebo, podawana doustnie raz na dobę (bez lub z posiłkiem), jako leczenie dodane do terapii standardowej (PLC+SoC).</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> Mediana (IQR) 2,0 lata (1,5; 2,4).</p> <p><b>Hipoteza:</b> Superiority.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>Dowody obecności PChN z ryzykiem progresji choroby nerek, na podstawie miejscowych wyników badań laboratoryjnych, zarejestrowanych <math>\geq 3</math> miesiące przed wizytą skryningową oraz na wizycie skryningowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>eGFR (CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od <math>\geq 20</math> i <math>&lt; 45</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, niezależnie od poziomu albuminurii</li> <li>lub</li> <li>eGFR (CKD-EPI CKD-EPI, wzór z korektą wg rasy) od <math>\geq 45</math> do <math>&lt; 90</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przy uACR <math>\geq 200</math> mg/g (lub uPCR <math>\geq 300</math> mg/g - protein:creatinine ratio);</li> </ul> </li> <li>Brak wskazań, jak również przeciwwskazań, do stosowania empagliflozyny (lub innego inhibitora SGLT2 lub inhibitora SGLT1/2) w opinii miejscowego badacza (przerwanie leczenia empagliflozyną lub innym inhibitorem SGLT2 lub inhibitorem SGLT1/2 w celu włączenia do badania było niedozwolone);</li> <li>Leczenie inhibitorem RAS we właściwej dawce, o ile takie leczenie nie jest nietolerowane lub niewskazane.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aktualne leczenie inhibitorem SGLT2 lub SGLT1/2;</li> <li>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 <math>&gt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w momencie skryningu;</li> <li>Leczenie ACEi i ARB stosowanymi w skojarzeniu (lub przyjmowanie inhibitora reniny w skojarzeniu z ACEi lub ARB);</li> <li>Przewlekła dializoterapia, funkcjonujący przeszczep nerki lub zaplanowany przeszczep nerki od żywego dawcy;</li> <li>Wielotorbielowość nerek;</li> <li>Przebyta lub zaplanowana operacja bariatryczna;</li> <li>Kwasica ketonowa w ciągu 5 poprzedzających lat;</li> <li>Objawowe niedociśnienie lub skurczowe ciśnienie krwi <math>&lt; 90</math> lub <math>&gt; 180</math> mmHg w momencie skryningu;</li> <li>ALT lub AST <math>&gt; 3 \times</math> GGN w momencie skryningu;</li> <li>Nadwrażliwość na empagliflozynę lub inny inhibitor SGLT2;</li> <li>Stosowanie jakiegokolwiek dożylnego immunosupresyjnego w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub aktualne leczenie prednizolonem w dawce <math>&gt; 45</math> mg (lub równoważnikiem);</li> </ul>	<p><b>Skuteczność</b> <u>Pierwszorządowe punkty końcowe:</u> Progresa choroby nerek (SNN [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do <math>&lt; 10</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub trwały spadek eGFR o <math>\geq 40\%</math> 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 w okresie obserwacji (w odstępie <math>\geq 30</math> 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 <math>\geq 90</math> dni.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności:</u> <i>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia;</li> <li>Hospitalizacja, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie jakiegokolwiek produktu eksperymentalnego w ciągu 30 dni poprzedzających wizytę skryningową;</li> <li>Znane problemy z przestrzeganiem harmonogramu wizyt w ośrodku lub z przestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania przepisanych leków;</li> <li>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);</li> <li>Trwająca ciąża, laktacja lub zdolność do zajścia w ciążę, w przypadku niestosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji;</li> <li>Cukrzyca typu 1;</li> <li>Stwierdzenie podczas wizyty randomizacyjnej (<math>\geq 1</math> z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> <li>nieprzestrzegania zaleceń leczenia stosowanego w fazie run-in;</li> <li>niepodtrzymania zgody na poddanie się randomizacji i obserwacji trwającej przez <math>\geq 3</math> lata;</li> <li>uznania pacjenta przez badacza za nienadającego się do randomizacji (np. z uwagi na niestabilizowane leczenie inhibitorem RAS lub obecność wskazań do stosowania empagliflozyny);</li> <li>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.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b> EMPA+SoC: 3304 PLC+SoC: 3305</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zgon, bez względu na przyczynę – czas do wystąpienia zdarzenia;</li> <li>Inne drugorzędowe punkty końcowe;</li> <li>Progresja choroby nerek – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia;</li> <li>Zgon CV – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia;</li> <li>Zgon CV lub SNN – czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia.</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></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 <sup>2</sup> ]	uACR, mediana (IQR) [mg/g]	Cukrzyca, n (%)	Choroba CV, n (%)
<b>EMPA (N = 3304)</b>	63,9 (13,9)	1097 (33,2%)	1939 (58,7%)	37,4 (14,5)	331 (46; 1061)	1525 (46,2%)	861 (26,1%)
<b>Placebo (N = 3305)</b>	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. 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.

Wnioskodawca wskazuje, że badania EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL uzyskały wynik niskiego ryzyka wystąpienia błędu systematycznego ogółem we wszystkich uwzględnionych w tej ocenie najważniejszych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa.

Ocenę jakości analizowanych opracowań wtórnych, w których wykonano metaanalizę, 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.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR I, w których wykonano metaanalizę (Lin 2022 i Zhang 2024b), prace te charakteryzowały odpowiednio krytycznie niska wiarygodność i niska wiarygodność.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i wskazuje, iż:

W zakresie informacji dot. ocenianych w badaniu EMPA-KIDNEY punktów końcowych zarówno w protokole badania<sup>5</sup>, jak i planie analizy statystycznej<sup>6</sup> dokonano określeń informacji. Dodatkowo w badaniu oceniana jakość życia związaną ze zdrowiem za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Wyniki te nie zostały opublikowane. Powyższe wskazuje, iż badanie EMPA-KIDNEY może cechować ryzyko błędu systematycznego dla domeny selektywnej publikacji wyników.

#### **Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę (wybrane):**

- „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 (populacja wnioskowana), ani kryteriom definiującym grupy pacjentów poszerzających populację refundacyjną dla leku Jardiance w PChN – co stanowi ograniczenie wiarygodności zewnętrznej przeprowadzonej analizy. Kryteria włączenia do badania EMPA-KIDNEY były jednak bardzo zbliżone do kryteriów wnioskowanego wskazania, ponadto dla I-rzędowego oraz innych punktów końcowych istotnych dla problemu decyzyjnego dostępne były analizy w podgrupach, pozwalające na dokonanie kompleksowej oceny efektywności klinicznej wnioskowanej terapii w zależności od wyjściowych wartości eGFR i uACR. 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 m<sup>2</sup> 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 dodatkowo 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.”;
- „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 (NDPHRSO 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%).”;

<sup>5</sup> [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/10/NCT03594110/Prot\\_000.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/10/NCT03594110/Prot_000.pdf) [data dostępu: 22.11.2024 r.]

<sup>6</sup> [https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/10/NCT03594110/SAP\\_001.pdf](https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/10/NCT03594110/SAP_001.pdf) [data dostępu: 22.11.2024 r.]

- „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 pierwszorzędowego 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: redukcją ryzyka pierwszej i kolejnych hospitalizacji, spowolnieniem ubytku eGFR i zmniejszeniem ryzyka progresji albuminurii do wyższej kategorii; w większej podgrupie pacjentów z uACR <200 mg/g widoczna była także redukcja ryzyka progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz redukcja ryzyka schyłkowej niewydolności nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Ponadto pozyskane z danych niepublikowanych analizy w podgrupach z uACR >300 mg/g, 30–300 mg/g i <30 mg/g dla kolejnych punktów końcowych wykazały spójny, niezależny od nasilenia albuminurii, profil korzyści w postaci redukcji ryzyka hospitalizacji (pierwszej i kolejnych, bez względu na ich przyczynę), redukcji ryzyka schyłkowej niewydolności nerek (tj. przewlekłej dializoterapii lub przeszczepu nerki) oraz istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka progresji albuminurii u pacjentów z wyjściową mikroalbuminurią (uACR 30–300 mg/g) – do makroalbuminurii, a u pacjentów z wyjściową normoalbuminurią (uACR <30 mg/g) – do mikro- lub makroalbuminurii.”;
- „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.”;
- „W analizie wykorzystano dane niepublikowane i z analiz post-hoc, dotyczące wyników w post-hoc zdefiniowanych podgrupach wg eGFR (węższe zakresy) i uACR (<i> <math>\geq 200</math> mg/g), oraz w zaplanowanych zakresach dla dodatkowych punktów końcowych, mające mniejszą wiarygodność od wyników opublikowanych i poddanych niezależnej recenzji. Dane te stanowią uzupełnienie głównych wyników badania, w pełni opublikowanych w recenzowanych artykułach pełnotekstowych, wykazujących istotne statystycznie i klinicznie korzyści z leczenia empagliflozyną w populacji ITT badania. Ponadto wykorzystane źródło danych niepublikowanych, tj. końcowy raport z badania, został w całości udostępniony AOTMiT do weryfikacji.”;
- „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 pierwszorzędowego 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 m<sup>2</sup> 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) – ocena wpływu rasy na skuteczność ocenianego leczenia była jednak możliwa na podstawie analizy w podgrupach; redukcja ryzyka wystąpienia progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (I-rzędowy punkt końcowy) w grupie empagliflozyny w porównaniu z grupą kontrolną była niezależna od rasy (HR = 0,83 w podgrupie rasy białej vs HR = 0,72 w populacji ITT).”.

#### **Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:**

- Populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią lub białkomoczem. Do badania nie włączono pacjentów z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią uACR w zakresie od 30 do <200 mg/g. Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Wskazana subpopulacja pacjentów została włączona do badania EMPA-REG RENAL. 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 m<sup>2</sup> w momencie skringingu. W rzeczywistej praktyce pacjenci ci będą mogli rozpocząć terapię empagliflozyną w ramach wnioskowanej populacji.

Dodatkowo pacjenci z wielotorbielowatością nerek, pacjenci przyjmujący leki immunosupresyjne i pacjenci po przeszczepieniu nerki zostali wykluczeni z badania EMPA-KIDNEY.

Brak jest podstaw do wnioskowania na temat wpływu ww. czynników na rzeczywiste wyniki zdrowotne pacjentów, którzy rozpoczęliby 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 m<sup>2</sup>, 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).

- Nie oszacowano wartości parametrów NNT/NNH dla pierwszorzędnymi oraz drugorzędnymi punktów końcowych badania EMPA-KIDNEY. Biorąc pod uwagę charakter przedstawionych wyników istniała możliwość ich określenia.
- Uwzględnione dane dot. jakości życia nie są wystarczające do określenia wpływu terapii za pomocą empagliflozyny na powyższy punkt końcowy w omawianej populacji pacjentów.<sup>7</sup>

#### 4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazuje, iż: „Odnaleziono 2 pierwotne badania kliniczne z randomizacją, oceniające wnioskowaną terapię empagliflozyną z głównym komparatorem, tj. wyłącznym, standardowym leczeniem opartym na ACEi/ARB, bez udziału inhibitora SGLT2i [SoC], w populacji pacjentów zdefiniowanej w PICOS (EMPA-KIDNEY, EMPA-REG RENAL). 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.”

<sup>7</sup> Preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ 5D (wersja EQ 5D 3L lub EQ 5D 5L), którego powszechność wykorzystania zapewnia największą porównywalność wyników analiz ekonomicznych. Zmiana jakości życia powinna być raportowana bezpośrednio przez pacjentów (wypełniających kwestionariusz EQ 5D), natomiast użyteczność przypisana tej zmianie powinna pochodzić z zestawu wartości użyteczności (ang. value set, tariff) uzyskanego poprzez pomiar preferencji różnych stanów zdrowia w populacji ogólnej, z wykorzystaniem jednej z metod opartych na wyborze (ang. choice based method). Normy użyteczności oparte na pomiarze przy pomocy wizualnej skali analogowej (ang. visual analogue scale, VAS) nie spełniają tego warunku. [Wytyczne AOTMiT]

## 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.

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

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### 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 m<sup>2</sup>, 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], p < 0,001. 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], 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	
<b>Złożony punkt końcowy</b>					
Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	432 (13,1%)	6,85	558 (16,9%)	8,96	<b>0,72 (0,64; 0,82)</b> p < 0,001
<b>Składowe złożonego punktu końcowego</b>					
Progresja choroby nerek	384 (11,6%)	6,09	504 (15,2%)	8,09	<b>0,71 (0,62; 0,81)</b> p < 0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	59 (1,8%)	0,91	69 (2,1%)	1,06	0,84 (0,60; 1,19)

Tabela 16.



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. Efekt ocenianego leczenia była widoczna zarówno u pacjentów z nieznacznym do umiarkowanego ( $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; HR=0,64), umiarkowanym do znacznego ( $\geq 30$  do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; HR=0,78), jak i znacznym ( $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; 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%)	<b>0,72 (0,64; 0,82)</b>
<b>Wartość eGFR [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>				
Analiza zaplanowana	<30	247 / 1131 (21,8%)	317 / 1151 (27,5%)	<b>0,73 (0,62; 0,86)</b>
	$\geq 30$ do $< 45$	140 / 1467 (9,5%)	175 / 1461 (12,0%)	<b>0,78 (0,62; 0,97)</b>
	$\geq 45$	45 / 706 (6,4%)	66 / 693 (9,5%)	<b>0,64 (0,44; 0,93)</b>
Analiza post-hoc (w węższych przedziałach)	<20†	47 / 123 (38,2%)	64 / 131 (48,9%)	0,73 (0,50; 1,06)
	20 do $< 30$	200 / 1008 (19,8%)	253 / 1020 (24,8%)	<b>0,74 (0,61; 0,89)</b>
	30 do $< 45$	140 / 1467 (9,5%)	175 / 1461 (12,0%)	<b>0,78 (0,63; 0,98)</b>
	$\geq 45$	45 / 706 (6,4%)	66 / 693 (9,5%)	<b>0,64 (0,44; 0,93)</b>
<b>Wartość uACR [mg/g]</b>				
Analiza zaplanowana	<30	42 / 665 (6,3%)	42 / 663 (6,3%)	1,01 (0,66; 1,55)
	$\geq 30$ do $\leq 300$	67 / 927 (7,2%)	78 / 937 (8,3%)	0,91 (0,65; 1,26)
	$> 300$	323 / 1712 (18,9%)	438 / 1705 (25,7%)	<b>0,67 (0,58; 0,78)</b>

Analiza w pozostałych podgrupach

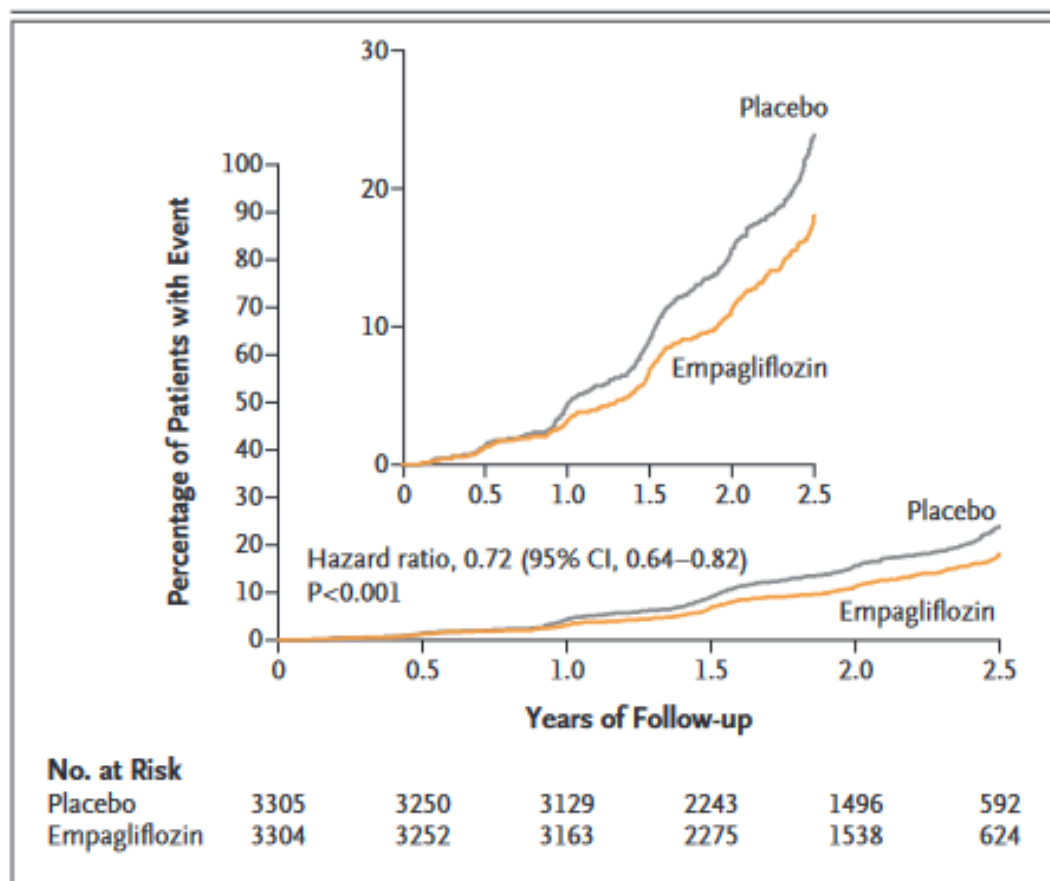
Korzystny efekt dodania empagliflozyny do leczenia standardowego w postaci redukcji ryzyka progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych był zasadniczo spójny w predefiniowanych subpopulacjach pacjentów, w tym u chorych z jak i bez wyjściowego rozpoznania cukrzycy, jak również bez 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 i na rycinie 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%)	<b>0,72 (0,64; 0,82)</b>
<b>Wcześniejsze / współistniejące choroby</b>			
<b>Cukrzyca</b>			
Tak	218 / 1525 (14,3%)	306 / 1515 (20,2%)	<b>0,64 (0,54; 0,77)</b>
Nie	214 / 1779 (12,0%)	252 / 1790 (14,1%)	<b>0,82 (0,68; 0,99)</b>
<b>Choroba sercowo-naczyniowa</b>			
Tak	122 / 861 (14,2%)	170 / 904 (18,8%)	<b>0,73 (0,58; 0,92)</b>
Nie	310 / 2443 (12,7%)	388 / 2401 (16,2%)	<b>0,73 (0,63; 0,85)</b>
<b>Niewydolność serca</b>			
Tak	50 / 324 (15,4%)	50 / 334 (15,0%)	1,00 (0,67; 1,47)
Nie	382 / 2979 (12,8%)	508 / 2970 (17,1%)	<b>0,70 (0,61; 0,80)</b>
<b>Choroba naczyń obwodowych</b>			
Tak	41 / 244 (16,8%)	46 / 226 (20,4%)	0,77 (0,51; 1,18)
Nie	391 / 3060 (12,8%)	512 / 3079 (16,6%)	<b>0,72 (0,63; 0,82)</b>
<b>Przyczyna choroby nerek</b>			
Cukrzycowa choroba nerek	161 / 1032 (15,6%)	223 / 1025 (21,8%)	<b>0,65 (0,53; 0,80)</b>
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%)	<b>0,77 (0,60; 0,98)</b>
Inna/nieznana	72 / 713 (10,1%)	97 / 725 (13,4%)	0,73 (0,54; 1,00)
<b>Ryzyko progresji PChN</b>			
<b>Kategoria ryzyka wg KDIGO – ryzyko następstw klinicznych choroby nerek</b>			
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%)	<b>0,69 (0,61; 0,79)</b>



Rycina 3. Progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych [EMPA KIDNEY: Herrington 2023]

**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.

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, Preiss 2022]**

Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
<b>Złożony punkt końcowy</b>					
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
<b>Składowe złożonego punktu końcowego</b>					
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	<b>0,86 (0,78; 0,95) p=0,003</b>

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 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],  $p=0,21$ . Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie 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



Rycina 4. Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający czas do zgonu bez względu na przyczynę [EMPA KIDNEY CTR 2022]

#### 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)
<b>Zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>			
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)
hb 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)

Kategoria / przyczyna zgonu	EMPA (N=3304)	placebo (N=3305)	HR (95% CI)
<b>Zgony z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe</b>			
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 niemiedyczne	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 m<sup>2</sup>, 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], [redacted].

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 m<sup>2</sup> (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  $\geq 40\%$  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],  $p \geq 0,05$ .

Modyfikacja definicji progresji choroby nerek poprzez uwzględnienie składowych schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do  $<10$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości eGFR o  $\geq 40\%$  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	
<b>Złożony punkt końcowy</b>					
Progresja choroby nerek (schyłkowa niewydolność nerek [rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki] lub trwały spadek eGFR do $<10$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub trwały spadek eGFR o $\geq 40\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych)	384 (11,6%)	6,09	504 (15,2%)	8,09	<b>0,71 (0,62; 0,81)</b> [redacted]
<b>Składowe złożonego punktu końcowego</b>					
Schyłkowa niewydolność nerek (rozpoczęcie przewlekłej dializoterapii lub przeszczep nerki)	108 (3,3%)	[redacted]	158 (4,8%)	[redacted]	<b>0,67 (0,52; 0,85)</b> [redacted]



Punkt końcowy	EMPA (N=3304)		placebo (N=3305)		HR (95% CI)
	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	n (%)	n zdarzeń/ 100 p-y	
Trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	116 (3,5%)	■	167 (5,1%)	■	<b>0,69 (0,54; 0,87)</b>
Trwały spadek wartości eGFR o ≥40% względem wartości wyjściowej	359 (10,9%)	■	474 (14,3%)	■	<b>0,70 (0,61; 0,81)</b>
Zgon z przyczyn nerkowych	4 (0,1%)	■	4 (0,1%)	■	0,90 (0,22; 3,66) p ≥ 0,05*
<b>Warianty złożonego punktu końcowego (ocena wg alternatywnych definicji)</b>					
Schyłkowa niewydolność nerek, trwały spadek eGFR do <10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> lub zgon z przyczyn nerkowych	158 (4,8%)	■	221 (6,7%)	■	<b>0,69 (0,56; 0,85)</b>

\* Dokładna wartość p nieznana (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], ■. 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], ■. 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	<b>0,73 (0,59; 0,89)</b>

### 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], ■. 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%)		158 (4,8%)		<b>0,67 (0,52; 0,85)</b>

**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], . 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%)		<b>0,80 (0,67; 0,94)</b>

**Progresja choroby nerek lub zgon**

Progresję choroby nerek zdefiniowano jako wystąpienie schyłkowej niewydolności nerek, trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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], . 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%)		<b>0,75 (0,67; 0,84)</b>

**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.

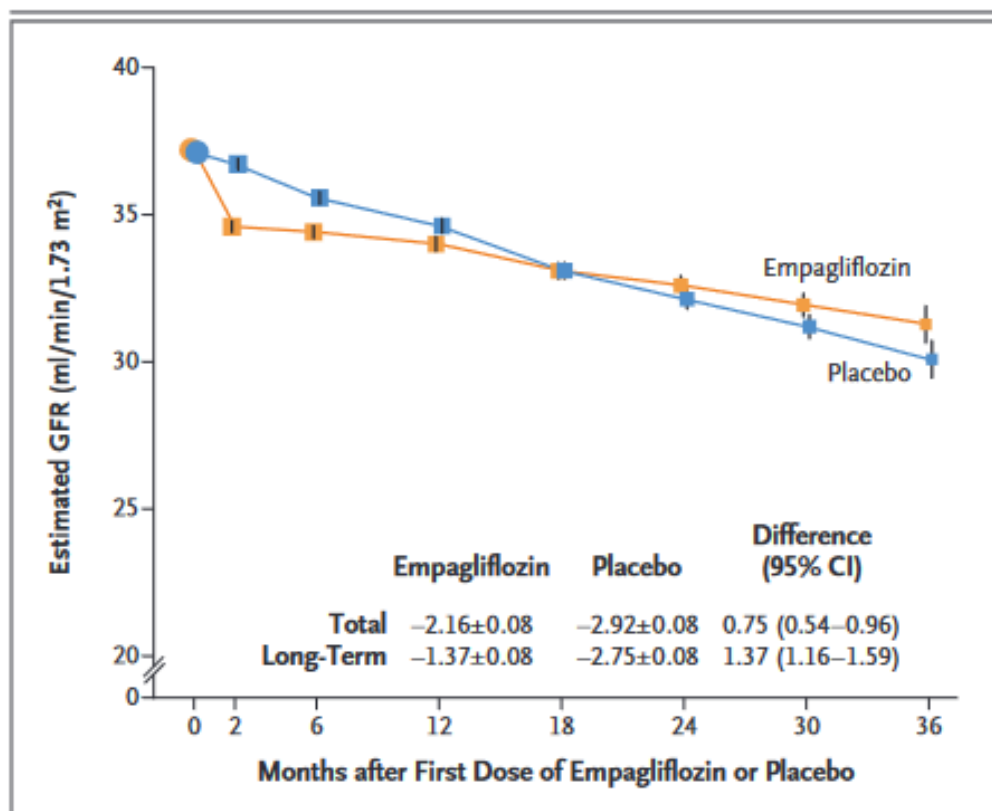
Ogółem w całym okresie obserwacji odnotowano średnioroczny spadek eGFR (total slope) o 2,16 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie leczonej empagliflozyną i o 2,92 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie kontrolnej. Średnia różnica w ubytku eGFR pomiędzy grupami o wielkości MD=0,75 [95% CI: 0,54; 0,96] ml/min/1,73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

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 m<sup>2</sup> u leczonych empagliflozyną i 2,75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup>/rok na korzyść empagliflozyny była istotna statystycznie (). Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rycinie 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 ( <i>total slope</i> ) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]	-2,16 (4,60)	-2,92 (4,60)	<b>0,75 (0,54; 0,96)</b>
Średnioroczna zmiana wartości eGFR – w leczeniu przewlekłym, tj. od ukończenia 2. miesiąca leczenia/obserwacji do końcowej wizyty w okresie obserwacji ( <i>long-term/chronic slope</i> ) [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> /rok]	-1,37 (4,60)	-2,75 (4,60)	<b>1,37 (1,16; 1,59)</b>

\* Obliczono przez Wnioskodawcę na podstawie dostępnych danych.

**Rycina 5. Średnioroczna zmiana wartości eGFR w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]**

## 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).

**Tabela 32.**



**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  $\geq 48$  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 $\geq 39$ 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)
	N	średnia (SD*) <sup>^</sup>	N	średnia (SD*) <sup>^</sup>	
Ogółem	3273	44,52 (8,0)	3265	44,90 (8,0)	<b>-0,39 (-0,77; -0,01)</b> p < 0,05 <sup>†</sup>
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.

<sup>^</sup> 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.

<sup>†</sup> Dokładna wartość p nieznana (brak danych w publikacji źródłowej).

**Tabela 37.**

[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]

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### 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 38. 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) <sup>^</sup>	RR (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
	n (%)	n zdarzeń/100 p-y	n (%)	n zdarzeń/100 p-y			
<b>Predefiniowane SAE</b>							
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 <sup>**</sup>	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
<b>AE podlegające specjalnemu monitorowaniu (AESI)</b>							
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
<b>Inne AE związane z pytaniem badawczym</b>							
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

\* Obliczone 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 żołędzi 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).

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

<sup>†</sup> 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 39. 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) <sup>^</sup>	RR (95% CI) <sup>*</sup>	RD (95% CI) <sup>*</sup>
SAE ogółem	1164 (35,23%)	1245 (37,67%)	<b>0,92 (0,85; 0,99)</b>	<b>0,94 (0,88; 1,00)</b> p=0,0394	<b>-0,02 (-0,05; 0,00)</b> 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	<b>0,0015 (0,0001; 0,003)</b> <b>p=0,041</b>
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, 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	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%)	<b>0,83 (0,70; 0,98)</b>	<b>0,84 (0,72; 0,98)</b> <b>p=0,0309</b>	<b>-0,0148 (-0,0282; -0,0014)</b> <b>NNT=68 (36; 720)</b> <b>p=0,0305</b>
Zaburzenia naczyniowe	47 (1,42%)	68 (2,06%)	<b>0,68 (0,47; 0,99)</b>	<b>0,69 (0,48; 1,00)</b> <b>p=0,0497</b>	<b>-0,00635 (-0,01265; 0,00005)</b> <b>NNT=158 (80; 21361)</b> <b>p=0,0483</b>

\* 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 40. 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%)	<b>0,56 (0,32; 0,97)</b>	<b>0,57 (0,33; 0,99)</b> p=0,0452	<b>-0,0045 (-0,0089; -0,0002)</b> <b>NNT=221 (113; 6332)</b> <b>p=0,0423</b>
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	<b>0,0015 (0,0001; 0,003)</b> <b>p=0,0410</b>
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 powikłania 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	<b>-0,00272</b> <b>(-0,00544; -0,00001)</b> <b>p=0,0492</b>
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%)	<b>0,83 (0,70; 0,99)</b>	<b>0,84 (0,71; 0,99)</b> p=0,0403	<b>-0,0136</b> <b>(-0,0266; -0,0006)</b> <b>NNT=74 (38; 1594)</b> 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 41. Przerwanie leczenia w badaniu (ogółem i wg przyczyn) w populacji ITT [EMPA-KIDNEY: Herrington 2023]

Przyczyna przerwania leczenia <sup>^</sup>	EMPA (N=3304) n (%)	placebo (N=3305) n (%)	RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
Ogółem	557 (16,86%)	640 (19,36%)	<b>0,87 (0,79; 0,96)</b> p=0,0082	<b>-0,03 (-0,04; -0,01)</b> <b>NNT=40 (23; 154)</b> p=0,0081
<b>Ciężkie zdarzenie niepożądane</b>				
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
<b>Nieciężkie zdarzenie niepożądane</b>				
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 błędnika	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%)	<b>2,72 (1,14; 6,45)</b> <b>p=0,0237</b>	<b>0,0036 (0,0006; 0,0066)</b> <b>NNH=276 (151; 1626)</b> <b>p=0,0183</b>
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
<b>Inne przyczyny</b>				
Ogółem	226 (6,84%)	268 (8,11%)	0,84 (0,71; 1,00) p=0,0502	<b>-0,01 (-0,03; 0,00)</b> <b>p=0,0498</b>
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
<b>Nieznane przyczyny</b>				
Przyczyna nieznaną	214 (6,48%)	255 (7,72%)	0,84 (0,70; 1,00) p=0,0503	<b>-0,0124 (-0,0248; 0,0000)</b> <b>p=0,0498</b>

\* 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.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W toku prac analitycznych odnaleziono abstrakt opublikowany po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, w którym przedstawiono długoterminowe wyniki stosowania empagliflozyny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek włączonych do badania EMPA-KIDNEY. Szczegóły przedstawiono poniżej.

#### Cel i metodyka

Obserwację po zakończeniu badania zaplanowano w celu oceny zmiany efektów działania empagliflozyny po zaprzestaniu stosowania badanego leku.

W zaślepionej fazie badania pacjenci z PChN zostali losowo przydzieleni do otrzymywania empagliflozyny (10 mg raz dziennie) lub odpowiadającego placebo i byli obserwowani przez medianę 2 lat. Następnie pacjenci, którzy przeżyli i wyrazili zgodę, byli obserwowani przez dodatkowe 2 lata. W okresie po badaniu nie podawano empagliflozyny ani placebo, ale lokalni lekarze mogli przepisywać inhibitory SGLT2 w ramach otwartej próby, w tym empagliflozynę. Pierwszorzędnym złożonym punktem końcowym była progresja choroby nerek lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, oceniany od początku okresu aktywnego badania do końca dodatkowego okresu obserwacji.

#### Wyniki

Spośród 6 609 pacjentów, którzy byli poddani randomizacji, 4 891 (74%) zostało włączonych do fazy dodatkowej obserwacji. W tym okresie stosowanie inhibitorów SGLT2 było podobne w obu grupach (43% w grupie empagliflozyny i 40% w grupie placebo). W połączonych okresach obserwacji, pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 865 z 3 304 pacjentów (26,2%) w grupie empagliflozyny i u 1 001 z 3 305 pacjentów (30,3%) w grupie placebo [HR=0,79 (95%CI: 0,72; 0,87)]. Dla okresu dodatkowej obserwacji HR dla pierwszorzędnego punktu końcowego wyniósł 0,87 (95%CI: 0,76; 0,99).

W połączonych okresach obserwacji ryzyko progresji choroby nerek wynosiło 23,5% w grupie empagliflozyny i 27,1% w grupie placebo; ryzyko zgonu lub schyłkowej choroby nerek wynosiło odpowiednio 16,9% i 19,6% pacjentów; a ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych wynosiło odpowiednio 3,8% i 4,9%. Nie zaobserwowano wpływu empagliflozyny na zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (punkt końcowy wystąpił u 5,3% pacjentów w obu grupach).

#### Wnioski autorów

W szerokiej populacji pacjentów z PChN zagrożoną progresją empagliflozyna nadal przynosiła dodatkowe korzyści sercowo-nerkowe do 12 miesięcy po jej odstawieniu.

### 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; otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol (400), tlenek żelaza żółty (E172)].

##### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Informacje ogólne

Empagliflozyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

#### 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 m<sup>2</sup>.

U pacjentów z eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> i prawdopodobnie takie działanie nie występuje u pacjentów eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *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 oznaczenie 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 laktację

### Ciąża

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 niepożądane

### Podsumowanie 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 42. 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
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	-	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)	-
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	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 informacji 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 VigiBase<sup>8</sup>, 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 19.11.2024 r. wynika, że całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych dla produktu leczniczego Jardiance od czasu wprowadzenia leku na rynek to 43 095.

Większość raportowanych potencjalnych działań niepożądanych stanowiły epizody należące do grupy zakażenia i zarażenia pasożytnicze (14% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: zakażenie dróg moczowych – 2 265, zakażenia grzybicze – 2 109, martwicze zapalenie powięzi krocza (zgorzel Fourniera) – 683).

Kolejno najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane to zaburzenia metabolizmu i odżywiania (12% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: cukrzycowa kwasica ketonowa – 2 875, kwasica ketonowa o normalnej zawartości glukozy we krwi – 1 240, kwasica ketonowa – 1 198) i zaburzenia badań diagnostycznych (11% wszystkich ADRs, w tym najczęściej: spadek masy ciała – 1 949, zwiększenie stężenia glukozy we krwi – 1 677, zwiększenie poziomu hemoglobiny glikowanej - 726).

### **ADRReports**

Z danych na dzień 19.11.2024 r.<sup>9</sup> u chorych leczonych Jardiance (bez rozróżnienia na poszczególne wskazania, data odcięcia danych: 17.11.2024 r.). Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych dla produktu leczniczego Jardiance w bazie wyniosła 21 565. Najczęściej zgłaszane podejrzewane działania niepożądane należały do grupy: zaburzenia metabolizmu i odżywiania – 6 116, zakażenia i zarażenia pasożytnicze – 5 646 i zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania - 3 120.

<sup>8</sup> <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 19.11.2024 r.]

<sup>9</sup> <https://www.adrreports.eu/pl/search.html#> [dostęp: 19.11.2024 r.]

**FAERS**

W bazie FDA<sup>10</sup> (stan na 30.08.2024 r.) odnotowano łącznie 29 914 przypadków zdarzeń niepożądanych, w tym 16 170 przypadków ciężkich (ang. *serious cases*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 1 228 zgony. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu produktu leczniczego Jardiance, należały (przedstawiono 5 najczęstszych): cukrzycowa kwasica ketonowa – 3 060 (10,23%), zakażenia grzybicze – 1 774 (5,93%), zwiększenie stężenia glukozy we krwi – 1 614 (5,40%), spadek masy ciała – 1 429 (4,78%) oraz kwasica ketonowa – 1 232 (4,12%).

---

<sup>10</sup> <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard>  
[dostęp: 19.11.2024 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi celem leczenia PChN jest: redukcja ryzyka progresji PChN oraz powikłań, w tym hospitalizacji; prawidłowe leczenie chorób współistniejących oraz utrzymanie jakości życia, funkcjonowania społecznego i możliwości podejmowania pracy.

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).

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 refundacyjnym.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono 11 publikacji opisujących następujące dwa badania pierwotne:

- EMPA-KIDNEY (7 publikacji, EMPA vs placebo);
- EMPA-REG RENAL (1 publikacja, EMPA vs placebo).

#### 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> (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]).

### 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).

### Ograniczenia analizy klinicznej

Nie wykazano wpływu stosowania empagliflozyny na przeżycie całkowite. Uwzględnione dane dot. jakości życia nie są wystarczające do określenia wpływu terapii za pomocą empagliflozyny na powyższy punkt końcowy w omawianej populacji pacjentów.

Populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z eGFR  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią lub białkomoczem. Do badania nie włączono pacjentów z eGFR w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią uACR w zakresie od 30 do  $< 200$  mg/g. Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Wskazana subpopulacja pacjentów została włączona do badania EMPA-REG RENAL.

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 m<sup>2</sup> w momencie skringingu. W rzeczywistej praktyce pacjenci ci będą mogli rozpoczynać terapię empagliflozyną w ramach wnioskowanej populacji.

## 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  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii; lub
- eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

Zapisy te wskazują, że wnioskowane jest rozszerzenie obecnej populacji refundacyjnej empagliflozyny o chorych:

- z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bez albuminurii lub białkomoczu (ACR  $< 30$  mg/g), stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii; lub
- z eGFR w zakresie od  $60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem (ACR  $\geq 30$  mg/g), stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii.

##### Technika analityczna i porównywane interwencje

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównania EMPA+SoC vs SoC. Dodatkowo przedstawiono analizę kosztów-efektywności.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (PPP) oraz perspektywy wspólnej płatnika publicznego oraz świadczeniobiorców (PPP + P).

##### Horyzont czasowy

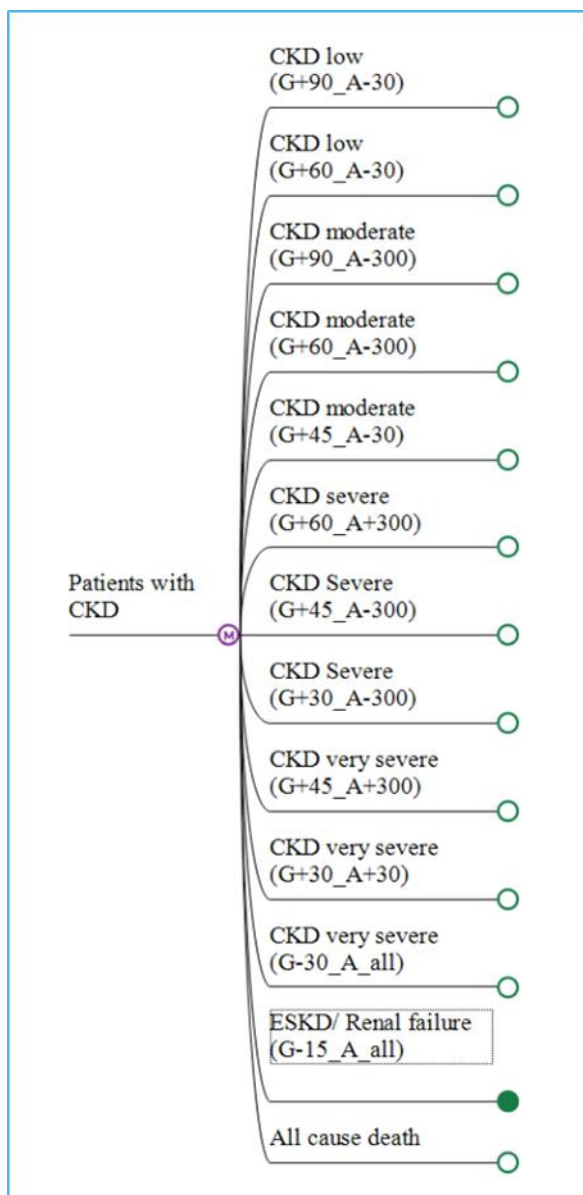
W analizie podstawowej przyjęto 50-letni horyzont czasowy, tożsamy z horyzontem dożywotnym. W ramach analizy wrażliwości testowano dwa warianty uwzględniające pośredni horyzont czasowy: 10 i 30 lat.

##### 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 rycinie 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 podstawy 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.



Rycina 6. Podział stanów zdrowotnych zastosowany w modelu ekonomicznym

Tabela 43. 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 <sup>2</sup> )	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 uACR, 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 Wnioskodawcy wskazują, iż w modelu farmakoekonomicznym udostępnionym przez Wnioskodawcę do modelowania spadku eGFR u pacjentów z postępującą PChN wykorzystano dane z badania kohortowego Grams 2021<sup>11</sup>, 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.

- Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu (uACR)

Natomiast do modelowania progresji albuminurii według wartości wskaźnika uACR u chorych z PChN w czasie wykorzystano dane z publikacji Coresh 2019<sup>12</sup>, 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),
- powikłania sercowo-naczyniowe,
- zaburzenia metaboliczne i mineralne oraz powikłania kostne,
- niedokrwistość,
- cukrzyca,
- nadciśnienie tętnicze,
- ostre uszkodzenie nerek (AKI, z ang. acute kidney injury),
- zakażenia,
- rak urotelialny oraz rak nerki,
- pozostałe powikłania (hiperurykemia/dna moczanowa, hiperkaliemia i kwasica metaboliczna),
- hospitalizacje bez względu na przyczynę (jako alternatywa dla powikłań wyszczególnionych powyżej).

<sup>11</sup> 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.

<sup>12</sup> 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 2022 roku.

### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- Koszty analizowanych leków

Koszty EMPA określono na podstawie danych Wnioskodawcy [redacted]. Koszty SoC określono na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 01.07.2024 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 [redacted].

- 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 aktualizację przeglądu systematycznego pierwotnych badań użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (poprzez Pubmed), którego wyniki przedstawiono w AWA OT.423.0.20.2023. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jeden rekord, który nie spełniał predefiniowanych kryteriów włączenia.

W ramach poprzednio ocenianej analizy ekonomicznej Wnioskodawca odnalazł dwa przeglądy systematyczne (Cooper 2020<sup>13</sup> oraz Elshahat 2020<sup>14</sup>), 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 publikacji Jesky 2016<sup>15</sup> 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 44. Dane wejściowe do modelu Wnioskodawcy – użyteczności**

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

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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	
<b>Utrata użyteczności z powodu wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych</b>		
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>
<b>Użyteczności w schyłkowej niewydolności nerek</b>		
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>
<b>Utrata użyteczności z powodu schyłkowej niewydolności nerek</b>		
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>
<b>Utrata użyteczności z powodu innych zdarzeń klinicznych i AEs</b>		
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.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 45. Wyniki analizy podstawowej EMPA+SoC vs SoC (CUA)

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	EMPA+SoC	SoC	EMPA+SoC	SoC
Koszt leków z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / 14 030	3 398	██████████ / 15 564	3 870
Koszt EMPA z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / 9 639	-	██████████ / 10 564	-
Monitorowanie (koszty stanów) [PLN]	18 142	17 259	18 142	17 259
Zdarzenia niepożądane [PLN]	189	56	189	56
Leczenie nerkozastępcze [PLN]	53 216	85 351	53 247	85 397
ESKD (leczenie zachowawcze) [PLN]	622	675	622	675
Powikłania CVD [PLN]	40 251	35 875	40 360	35 973
Anemia [PLN]	220	203	220	203
Inne powikłania CKD [PLN]	892	808	892	808
Powikłania kostne [PLN]	5 765	5 078	5 765	5 078
Ostre uszkodzenie nerek [PLN]	4 269	4 305	4 269	4 305
Zakażenia [PLN]	6 020	5 512	6 020	5 512
Nowotwory [PLN]	735	563	735	563
Koszt całkowity [PLN]	██████████ / 144 350	██████████	██████████ / 146 024	██████████
Koszt inkrementalny z RSS/bez RSS [PLN]	██████████ / -14 734		██████████ / -13 676	
Efekt [QALY]	7,12	6,28	7,12	6,28
Efekt inkrementalny [QALY]	0,84		0,84	
ICUR z RSS [PLN/QALY]	██████████		██████████	
ICUR bez RSS [PLN/QALY]	EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)		EMPA+SoC – strategia dominująca (ICUR<0)	

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest ██████████ i skuteczniejsze z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w wariancie z uwzględnieniem RSS (EMPA+SoC ██████████).

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w wariancie bez uwzględnienia RSS (EMPA+SoC jest technologią dominującą).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wartości progowych cen zbytu netto leku, przy których 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<sup>16</sup> przedstawiono w tabeli poniżej.

<sup>16</sup> 217 641 PLN/QALY

Tabela 46. Progowe ceny zbytu netto

Prezentacja leku	Prognoza CZN Jardiance [PLN]			
	wspólna z RSS	płatnika z RSS	wspólna bez RSS	płatnika bez RSS
Jardiance tab. 10 mg, 28 szt.				
Jardiance tab. 10 mg, 30 szt.				
Jardiance tab. 10 mg, 14 szt.				
Jardiance tab. 10 mg, 60 szt.				

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.**

### 5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

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

Tabela 47. Parametry testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Parametr	Wariant minimalny	Wariant maksymalny	Źródło
Użyteczność w stanie G-15_A-30			95% przedział ufności
Efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie redukcji częstości niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR vs SoC)			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A2			95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G-15_A-300			95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+15_A-30			95% przedział ufności
Efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie redukcji częstości AKI (HR vs SoC)			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A1			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A1			95% przedział ufności
Koszt przeszczepienia nerek	76 227 PLN	114 341 PLN	95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+45_A+300			+/- 25% względem wartości podstawowej
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A2			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G4A2			95% przedział ufności
Użyteczność w stanie G+30_A+300			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA1			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G2A3			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G3bA3			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA1			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie eGFR w stanie G3bA2			95% przedział ufności
Inkrementalny efekt leczenia EMPA+SoC w zakresie uACR w stanie G4A3			95% przedział ufności
Koszt hemodializy	99 355 PLN	149 032 PLN	+/- 25% względem wartości podstawowej

Tabela 48. Testowane założenia w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Założenie	Wartość w ramach analizy podstawowej	Wartość w ramach analizy scenariuszowej	Źródło
Horyzont czasowy – 10 lat	Dożywni (około 50 lat)	10 lat	Założenie własne
Horyzont czasowy – 30 lat		30 lat	
Dyskontowanie 5% i 5%	Stopy dyskonta: Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskonta: Koszty: 5,0% Efekty: 5,0%	AOTMiT 2016
Brak dyskontowania	Stopy dyskonta: Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Stopy dyskonta: 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 <i>Ustawa 2011</i>
			Założenie własne
			Założenie własne
			Założenie własne

### 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 190 380 PLN/QALY wynosi [redacted] z perspektywy NFZ w wariantcie analizy z uwzględnieniem RSS. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli oraz na rycinie poniżej.

Tabela 49. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, 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]	0,76 (0,40)	[redacted]



Rycina 7. Wykres scatter plot (wykres rozrzutu na płaszczyźnie opłacalności) probabilistycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ wariant z RSS

#### Dodatkowe szacunki uwzględnione w ramach uzupełnień wymagań minimalnych

Należy wskazać, iż biorąc pod uwagę uwzględnioną charakterystykę wejściową pacjentów w modelu w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy oraz przyjęty odsetek chorych na PChN wg eGFR i odsetek chorych na PChN wg uACR, do modelu są włączani także pacjenci niezgodni z wnioskowaną populacją (tj. pacjenci, u których empagliflozyna jest już refundowana). Poniżej przedstawiono korekty Wnioskodawcy w ww. zakresie.

Analizę przeprowadzono z uwzględnieniem założeń tożsamyh z założeniami analizy podstawowej, przeprowadzono obliczenia w podziale na wymienione poniżej podgrupy biorąc pod uwagę modyfikację wyjściowego rozkładu eGFR / ACR modelowanej kohorty:

- w podgrupie 1 (eGFR  $\geq$  20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ACR < 30 mg/g), rozkład eGFR wyznaczono poprzez wyzerowanie udziału kategorii G3b i G4 (i przeskalowanie łącznego udziału G2 i G3a do 100%); zgodnie z definicją podgrupy 1, 100% kohorty przyporządkowano do kategorii A1 uACR;
- w podgrupie 2 (eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ACR  $\geq$  30 mg/g), rozkład uACR wyznaczono poprzez wyzerowanie udziału kategorii A1 (i przeskalowanie łącznego udziału A2 i A3 do 100%); zgodnie z definicją podgrupy 1, 100% kohorty przyporządkowano do kategorii G2 eGFR.

Wyniki dla wskazanej powyżej dodatkowej analizy w wariantcie z uwzględnieniem RSS przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 50. Wyniki analizy dodatkowej EMPA+SoC vs SoC z uwzględnieniem RSS – podgrupa 1

Parametr	EMPA+SoC	SoC	Różnica
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Całkowite koszty [PLN]		133 749	
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	10,95	9,76	1,19
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	8,12	7,20	0,92
ICER [PLN/LYG], EMPA+SoC vs SoC			
ICUR [PLN/QALY], EMPA+SoC vs SoC			
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Całkowite koszty [PLN]		133 056	
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	10,95	9,76	1,19
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	8,12	7,20	0,92

Parametr	EMPA+SoC	SoC	Różnica
ICER [PLN/LYG], EMPA+SoC vs SoC			
ICUR [PLN/QALY], EMPA+SoC vs SoC			

Tabela 51. Wyniki analizy dodatkowej EMPA+SoC vs SoC z uwzględnieniem RSS – podgrupa 2

Parametr	EMPA+SoC	SoC	Różnica
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Całkowite koszty [PLN]		126 240	
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	11,99	11,37	0,62
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	9,45	8,87	0,58
ICER [PLN/LYG], EMPA+SoC vs SoC			
ICUR [PLN/QALY], EMPA+SoC vs SoC			
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Całkowite koszty [PLN]		125 477 zł	
Całkowita liczba LY (zdyskontowanych)	11,99	11,37	0,62
Całkowita liczba QALY (zdyskontowanych)	9,45	8,87	0,58
ICER [PLN/LYG], EMPA+SoC vs SoC			
ICUR [PLN/QALY], EMPA+SoC vs SoC			

Wyniki dodatkowej analizy z uwzględnieniem korekty charakterystyki wejściowej pacjentów w modelu są spójne z analizą podstawową Wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS (z wyjątkiem wyników dla podgrupy nr 2 z perspektywy wspólnej –

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 52. 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	Biorąc pod uwagę uwzględnioną charakterystykę wejściową pacjentów w modelu w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy oraz przyjęty odsetek chorych na PChN wg eGFR i odsetek chorych na PChN wg uACR, do modelu są włączani także pacjenci niezgodni z wnioskowaną populacją (tj. pacjenci, u których empagliflozyna jest już refundowana). Wnioskodawca przedstawił korektę w ww. zakresie 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	-
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 oparto o przegląd systematyczny przedstawiony w AKL Wnioskodawcy.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął odpowiedni horyzont czasowy.
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
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.

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

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach AE Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia:

- „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 PChN 2024, 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 uwzględniając wersję globalnego rozbudowanego modelu farmakoekonomicznego skonstruowanego w programie Microsoft Office Excel, 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. Przyjęty wybór techniki analitycznej należy uznać za prawidłowy.

Wyniki modelowania mogą wskazywać na błędy w modelowaniu. Prognozowana wartość eGFR oraz uACR mogą nie odpowiadać przebiegowi choroby (w szczególności nagłe wzrosty oraz spadki po 30 roku analizy). Należy także wskazać, iż przywołane nieścisłości dotyczą okresu modelowania, w którym większość pacjentów włączonych do modelu znajduje się w stanie „zgon”, tym samym mają one niewielki wpływ na wyniki modelu. Szczegóły przedstawiono na rycinach poniżej.



Rycina 8. Wyniki modelowania w zakresie wartości eGFR [model Wnioskodawcy]



Rycina 9. Wyniki modelowania w zakresie wartości uACR [model Wnioskodawcy]



Należy wskazać, iż biorąc pod uwagę uwzględnioną charakterystykę wejściową pacjentów w modelu w ramach analizy podstawowej Wnioskodawcy oraz przyjęty odsetek chorych na PChN wg eGFR i odsetek chorych na PChN wg uACR, do modelu są włączani także pacjenci niezgodni z wnioskowaną populacją (tj. pacjenci, u których empagliflozyna jest już refundowana). Wnioskodawca uwzględnił korekty w ww. zakresie.

Struktura przedłożonego modelu nie odpowiada w pełni ścieżce leczenia pacjentów z PChN w Polsce. W przypadku pacjentów włączanych do modelu z eGFR od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ora albuminurią lub białkomoczem (ACR ≥ 30 mg/g) i leczonych SoC nie uwzględniono możliwości leczenia flozynami przy spadku wartości eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zgodnie z zapisami obwieszczenia MZ flozyny są finansowane u dorosłych pacjentów z PChN z eGFR <60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Wnioskodawca przedstawił rozbudowaną analizę wrażliwości.

W modelu uwzględniono nieistotne statystycznie wyniki m.in. dla hospitalizacji z powodu niewydolności serca [HR=80 (0,60; 1,06)] oraz ciężkiego ostrego uszkodzenia nerek [HR=0,78 (0,60; 1,00)] i jednocześnie w ramach analizy wrażliwości nie testowano wariantu z uwzględnieniem w modelu wyłącznie wyników, dla których wykazano istotne statystycznie różnice.

Ze względu na rozbudowany charakter modelu w ramach użyteczności uwzględniono wartości użyteczności pochodzące z wielu źródeł. Niektórych wartości użyteczności zaimplementowanych do modelu nie określono na podstawie przeglądu systematycznego, np. dla „utrąty 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.

### 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 osiem prac: cztery abstrakty konferencyjne (Chatterjee 2023<sup>17</sup>, Di Costanzo 2023<sup>18</sup>, Fens 2023<sup>19</sup>,

<sup>17</sup> Poster Abstracts - Academy of Managed Care Pharmacy 2023. JMCP. 2023;29(10-a Suppl):S1-S138. doi:10.18553/jmcp.2023.29.10-a.s1.

<sup>18</sup> Di Costanzo A, Uster A, Vassallo C, Fiorentino F. EE117 Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Patients Affected By Chronic Kidney Disease in Italy. Value in Health. 2023;26(12):S73. doi:10.1016/j.jval.2023.09.387.

<sup>19</sup> Fens T, Weersma M, Postma MJ, Boersma C, De Jong L. EE421 Cost-Effectiveness of Empagliflozin in Adult Patients with Chronic Kidney Disease in the Netherlands. Value in Health. 2023;26(12):S132. doi:10.1016/j.jval.2023.09.687.

Reifsnider 2020<sup>20</sup>) oraz trzy pełne publikacje (Ramos 2024<sup>21</sup>, Reifsnider 2022<sup>22</sup>, Varghese 2024<sup>23</sup>), a także jedną pełną publikację zawierającą analizę rocznych kosztów terapii flozynami (EMPA vs DAPA; Alnsasra 2023<sup>24</sup>).

Analizy Reifsnider 2020 i Reifsnider 2022 oparto na wynikach próby klinicznej EMPA-REG OUTCOME. Autorzy Alnsasra 2023 przeprowadzili oszacowanie rocznych kosztów leczenia, mających zapobiec jednemu zdarzeniu z analizowanych głównych punktów końcowych, tj. zdarzeń nerkowych lub sercowo-naczyniowych, ocenianych w badaniach klinicznych dla empagliflozyny (EMPA-KIDNEY) i dapagliflozyny (DAPA-CKD). Według wyników Chatterjee 2023 oraz Varghese 2024 (ocena wśród pacjentów w Wietnamie) dodanie leczenia empagliflozyną do SoC jest terapią kosztowo-efektywną względem wyłącznie SoC z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analiz Di Costanzo 2023, Fens 2023, Ramos 2024 oraz Varghese 2024 (ocena wśród pacjentów w Malezji i Tajlandii) wskazują, że zastosowanie empagliflozyny dodanej do leczenia standardowego jest strategią dominującą nad zastosowaniem wyłącznie SoC.

W ramach walidacji zewnętrznej autorzy analizy Wnioskodawcy porównali wyniki przedstawione w niniejszej AWA z wynikami obserwacyjnego badania długookresowego CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort Study; Grams 2021<sup>25</sup>) 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

W ramach uzupełnień wymagań minimalnych Wnioskodawca przeprowadził porównanie rocznych kosztów farmakoterapii empagliflozyną i dapagliflozyną w ramach analizy minimalizacji kosztów (CMA). Jednakże ze względu na brak jawnych danych dotyczących indywidualnych instrumentów dzielenia ryzyka, cenę komparatora przyjęto na poziomie ceny urzędowej również w wariancie z RSS dla wnioskowanej technologii. Biorąc powyższe pod uwagę odstąpiono od przedstawienia wyników CMA Wnioskodawcy.

Należy także wskazać, iż formalnie w ramach AKL nie przedstawiono dowodów wskazujących na równorzędność kliniczną lub brak różnic istotnych klinicznie między EMPA i DAPA.

W ramach szacunków Agencji porównano poglądowo rzeczywiste koszty EMPA i DAPA dla obecnie refundowanych prezentacji leków w horyzoncie jednego roku.

Przyjęto dawkowanie empagliflozyny i dapagliflozyny na poziomie 10 mg/dobę. Koszt w wariancie bez RSS określono na podstawie obwieszczenia MZ, koszt w wariancie z RSS określono na podstawie decyzji refundacyjnych. Nie uwzględniono stosowania leków w ramach wykazu 65+ i kosztów SoC. Określono koszt terapii jednego pacjenta. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 53. Porównanie kosztów EMPA vs DAPA [obliczenia własne Agencji – p. NFZ]

Parametr	EMPA	DAPA
Koszt roczny terapii z RSS / bez RSS [PLN]	█ / 1364,34	█ / 1364,33
Różnica kosztów z RSS / bez RSS [PLN]	█ / 0,01	

<sup>20</sup> 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.

<sup>21</sup> Ramos M, Gerlier L, Uster A, Muttram L, Frankel AH, Lamotte M. Cost-effectiveness of empagliflozin as add-on to standard of care for chronic kidney disease management in the United Kingdom. J Med Econ 2024; 27(1):777-785.

<sup>22</sup> Reifsnider OS, Kansal AR, Wanner C, Pfarr E, Koitka-Weber A, Brand SB, Stargardter 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.

<sup>23</sup> Varghese L, Chang PW, Juntarasiripas S, Pham H, Uster A. Cost-effectiveness of add-on empagliflozin versus standard of care in management of CKD in Malaysia, Thailand and Vietnam – findings from a modelling study assessing an EMPA-KIDNEY eligible population, using CKD progression model. Journal of Medical Economics. 2024;27(1):836-848.

<sup>24</sup> 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.

<sup>25</sup> Grams ME, Surapaneni A, Appel LJ, Lash JP, Hsu J, Diamantidis CJ, Rosas SE, Fink JC, Scialla JJ, Sondheimer 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.

**Tabela 54. Porównanie kosztów EMPA vs DAPA [obliczenia własne Agencji – p. wspólna]**

Parametr	EMPA	DAPA
Koszt roczny terapii z RSS / bez RSS [PLN]	[redacted] / 2 241,85	[redacted] / 1 948,97
Różnica kosztów z RSS / bez RSS [PLN]	[redacted] / 292,88	

Skorygowane wyniki Wnioskodawcy (gdzie wzięto pod uwagę stosowanie leków w ramach wykazu 65+) z uwzględnieniem RSS dla produktu leczniczego Forxiga przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 55. Porównanie kosztów EMPA vs DAPA [obliczenia własne Agencji – korekta szacunków Wnioskodawcy]**

Parametr	EMPA	DAPA
Koszt roczny terapii p. NFZ / p. Wspólna [PLN]	[redacted]	[redacted]
Różnica kosztów p. NFZ / p. Wspólna [PLN]	[redacted]	

Skorygowane wyniki Wnioskodawcy (gdzie wzięto pod uwagę stosowanie leków w ramach wykazu 65+) wskazują, iż [redacted]

## 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 oraz eGFR w zakresie zgodnym z wnioskiem refundacyjnym.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawcy porównano stosowanie EMPA+SoC vs SoC w 50-letnim horyzoncie czasowy, tożsamym z horyzontem dożywoć.

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted] i skuteczniejsze z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w wariantcie z uwzględnieniem RSS (EMPA+SoC [redacted]).

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w wariantcie bez uwzględnienia RSS (EMPA+SoC jest technologią dominującą).

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.**

Struktura przedłożonego modelu nie odpowiada w pełni ścieżce leczenia pacjentów z PChN w Polsce. W przypadku pacjentów włączanych do modelu z eGFR od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem (ACR ≥ 30 mg/g) i leczonych SoC nie uwzględniono możliwości leczenia flozynomami przy spadku wartości eGFR poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zgodnie z zapisami obwieszczenia MZ flozyny są finansowane u dorosłych pacjentów z PChN z eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii).

Wyniki dodatkowej analizy z uwzględnieniem korekty charakterystyki wejściowej pacjentów w modelu są spójne z analizą podstawową Wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS (z wyjątkiem wyników dla podgrupy nr 2 z perspektywy wspólnej – [redacted]).

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest niepewność wynikająca z modelowania wyników badania EMPA-KIDNEY poza horyzont badania klinicznego.

## 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 produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u dorosłych pacjentów z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie:

- od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub
- od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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), z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta) oraz z perspektywy pacjenta.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy uwzględniający realistyczny termin wprowadzenia refundacji wnioskowanej technologii przypadający na kwiecień 2025 roku. W związku z powyższym horyzont analizy obejmował przedział czasowy od 1 kwietnia 2025 r. do 31 marca 2027 r.

##### Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Jardiance ze środków publicznych w ramach istniejącej grupy limitowej: 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe – flozyny, w refundacji aptecznej (wykaz A). Obecnie lek Jardiance refundowany jest w ramach wyżej wymienionej grupy limitowej we wskazaniach: cukrzyca typu 2, przewlekła niewydolność serca oraz przewlekła choroba nerek (u dorosłych pacjentów z eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii).

Ponadto produkt leczniczy Jardiance umieszczony jest w wykazie leków przysługujących bezpłatnie pacjentom powyżej 65 roku życia. Ze względu na fakt, iż wykaz leków przysługujących bezpłatnie pacjentom powyżej 65 roku życia dotyczy wszystkich wskazań refundowanych w ramach wykazu aptecznego, Wnioskodawca zakłada, że w sytuacji objęcia refundacją wnioskowanej technologii w dodatkowych wskazaniach, produkt leczniczy Jardiance będzie bezpłatny dla osób 65+ w całym zakresie wskazań refundacyjnych, włącznie z nowymi rozszerzonymi wskazaniem oraz nowymi prezentacjami leku.

##### Populacja

Populację docelową dla technologii wnioskowanej zgodnie z przedłożonym wnioskiem stanowią dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek oraz eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 wnioskowana technologia (empagliflozyna) jest refundowana ze środków publicznych wyłącznie w części wnioskowanego zakresu wskazań refundacyjnych, tj. w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACEi/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii. W ramach ww. zakresu wskazań refundowany jest również inhibitor SGLT-2 tj. dapagliflozyna (Forxiga). Zgodnie ze stanem aktualnym, wszyscy chorzy z populacji docelowej nie spełniający obecnych kryteriów refundacyjnych flozyn otrzymują standardową terapię (SoC) stosowaną w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

### Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym następuje rozszerzenie zakresu wskazań, w których empagliflozyna objęta jest refundacją o wnioskowane wskazanie obejmujące leczenie PChN. W tym scenariuszu przyjęto 100% udział empagliflozyny, co jest uzasadnione brakiem refundacji dapagliflozyny we wnioskowanym rozszerzeniu populacji.

## Warianty analizy

Wnioskodawca przedstawił następujące warianty AWB: podstawowy (najbardziej prawdopodobny), minimalny i maksymalny, w których testowano alternatywne założenia dotyczące udziałów rynkowych wnioskowanej interwencji w pierwszych latach 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  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujący leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024 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 produktu leczniczego Jardiance, ze względu na ograniczone doświadczenie, nie zaleca się rozpoczynania leczenia empagliflozyną u pacjentów z eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W związku z tym, w oszacowaniach Wnioskodawcy pominięto chorych z rozpoznaniem ICD-10 N18.0 – schyłkowa niewydolność nerek. Wnioskodawca zacerpnął najbardziej aktualne dane z serwisu dane.gov.pl, wyszukując liczbę pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do NFZ z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10.

liczba chorych na schyłkową niewydolność nerek nie powinna ulegać znaczącemu wzrostowi w kolejnych latach, wobec czego Wnioskodawca przyjął wartość 27 261 (dane.gov.pl, dane za 2022 r.). Następnie wykorzystując dane z badania obserwacyjnego Canney 2019 Wnioskodawca oszacował odsetek pacjentów z eGFR w zakresie 20-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (w wysokości 68%).

Po ekstrapolacji danych i wykluczeniu schyłkowej niewydolności nerek Wnioskodawca oszacował, że liczba chorych z PChN wyniesie 371 219 pacjentów.

#### Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek i stadium G3B-G4 i G2-G3A + ACR $\geq$ 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*) i obserwacyjnego badania pacjentów z zaawansowaną PChN (*Canney 2019*).

Prognozowany zsumowany odsetek pacjentów w poszczególnych stadiach PChN (G3B-G4 i G2-G3A + ACR  $\geq$  30 mg/g) wyniósł 65,8%, co przełożyło się na liczbę chorych z PChN w odpowiednich stadiach choroby, u których empagliflozyna będzie mogła być zastosowana, równą 244 190 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 6,3%. Otrzymana na tej podstawie liczebność populacji docelowej wynosi **228 799 pacjentów** (początkowa liczebność populacji docelowej).

#### Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

Otrzymałą populację docelową podzielono na podgrupy chorych z PChN: z cukrzycą typu 2 (z pominięciem chorych spełniających obecne wskazania refundacyjne dla empagliflozyny) oraz bez cukrzycy typu 2.

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

**Tabela 56. Liczebność populacji docelowej w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy**

Populacja docelowa	I rok	II rok
Chorzy z PChN i współistniejącą T2DM		
Chorzy z PChN bez współistniejącej T2DM		
<b>Populacja docelowa łącznie (suma)</b>		

#### **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).

Ogólny udział flozyn oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych, które otrzymano poprzez przeprowadzone na potrzeby niniejszego raportu badanie ankietowe, obliczając wartość średnią z otrzymanych odpowiedzi. 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 fozyny. 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 aktualnego wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Jardiance udział EMPA względem DAPA będzie wzrastał liniowo do docelowego poziomu 50% w II roku przyjętego horyzontu czasowego (będącym jednocześnie III rokiem refundacji Jardiance i IV-V rokiem refundacji dapagliflozyny we wskazaniu leczenia PChN);
- Ogólny udział fozyn w rynku przyjęto według oszacowań eksperckich dla III (I rok BIA) i IV (II rok BIA) roku refundacji (analogicznie do udziałów w scenariuszu nowym, 31% i 40%);
- W subpopulacji nowego wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Jardiance przyjęto 100% udział SoC, co uzasadnione jest brakiem refundacji fozyn w powyższej podgrupie.

#### Rozpowszechnienie w scenariuszu nowym

- W subpopulacji aktualnego wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Jardiance strukturę rynku w scenariuszu nowym przyjęto [redacted];
- W subpopulacji nowego wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Jardiance przyjęto 100% udział empagliflozyny, co uzasadnione jest brakiem refundacji dapagliflozyny we wnioskowanym rozszerzeniu populacji. Ogólny udział fozyn przyjęto [redacted] ze względu na brak wcześniejszej refundacji EMPA we wnioskowanym rozszerzeniu populacji.

**Tabela 57. 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
<b>Aktualne wskazanie refundacyjne Jardiance</b>				
Jardiance + SoC	10%	20%	■	■
Forxiga + SoC	21%	20%	■	■
Brak fozyn (wyłącznie SoC)	69%	60%	■	■
<b>Nowe wskazanie refundacyjne Jardiance</b>				
Jardiance + SoC	0%	0%	■	■
Forxiga + SoC	0%	0%	■	■
Brak fozyn (wyłącznie SoC)	100%	100%	■	■
<b>Populacja docelowa łącznie</b>				
Jardiance + SoC	5%	9%	■	■
Forxiga+ SoC	9%	9%	■	■
Brak fozyn (wyłącznie SoC)	86%	81%	■	■

#### 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 SoC<sup>26</sup>:
  - w przypadku braku jej refundacji,

<sup>26</sup> Założono, że wszyscy pacjenci otrzymują SoC, rozumiane jako optymalne leczenie farmakologiczne, niezależnie od tego czy pacjent stosuje dodatkowo fozyny, co powoduje, że koszty SoC są kosztami nieróżniącymi poszczególne scenariusze.

- w przypadku poszerzenia refundacji 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), zaburzeniami metabolicznymi i mineralnymi, 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. AWB Wnioskodawcy.



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 58. 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	198 672	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 59. 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
<b>Scenariusz istniejący [PLN]</b>		
Wartość refundacji Jardiance	22 619 064	39 653 932
Wydatki całkowite	1 891 173 620/ 1 899 262 674	2 068 818 070/ 2 082 999 152
<b>Scenariusz nowy [PLN]</b>		
Wartość refundacji Jardiance	59 813 175	92 185 994
Wydatki całkowite	1 933 221 693	2 121 958 666
<b>Wydatki inkrementalne [PLN]</b>		
Wartość refundacji Jardiance	37 194 111	52 532 062
<u>Wydatki całkowite</u>	<u>/ 33 959 018</u>	<u>/ 38 959 514</u>
Wzrost [%]	1,8	1,9

Tabela 60. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia z perspektywy wspólnej – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	p. wspólna z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący [PLN]</b>		
Wartość refundacji Jardiance	24 790 432	43 460 601
Wydatki całkowite	1 925 880 496/ 1 933 969 549	2 101 617 730/ 2 115 798 811
<b>Scenariusz nowy [PLN]</b>		
Wartość refundacji Jardiance	65 555 075	101 035 596
Wydatki całkowite	/ 1 971 522 712	2 159 921 172
<b>Wydatki inkrementalne [PLN]</b>		
Wartość refundacji Jardiance	40 764 643	57 574 995
<u>Wydatki całkowite</u>	<u>/ 37 553 163</u>	<u>44 122 362</u>
Wzrost [%]	1,9	2,1

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

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości / 34,0 mln PLN w I roku oraz / 39,0 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 / 37,6 mln PLN w I roku oraz 44,1 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

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

**Tabela 61. 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
<b>Koszty inkrementalne [mln PLN]</b>		
Podstawowy	██████████ / 33 959 018	██████████ 38 959 514
Minimalny	██████████ / 16 546 124	██████████ / 18 652 243
Maksymalny	██████████ 51 371 913	██████████ 59 266 786
<b>Koszty refundacji Jardiance [mln PLN]</b>		
Podstawowy	██████████ 37 194 111	██████████ 52 532 062
Minimalny	██████████ 18 122 384	██████████ 25 150 230
Maksymalny	██████████ 56 265 838	██████████ 79 913 893

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

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

**Tabela 62. 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	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	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 twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie dostępnych danych NFZ przedstawionych w rozdziale 3.3 niniejszej AWA dotyczących sprzedaży technologii wnioskowanej (w aktualnie refundowanym wskazaniu, węższym niż wnioskowane) nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		się przyszła sprzedaż wnioskowanej technologii w przypadku objęcia jej refundacją.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
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	Wnioskodawca przedstawił skrajne warianty AWB tj. wariant minimalny i maksymalny. AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla istotnych parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

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

#### Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „Przeprowadzone oszacowanie wpływu na budżet obciążone jest pewnymi ograniczeniami. Oszacowanie liczebności populacji obciążone jest niepewnością wynikającą z braku aktualnych polskich danych dotyczących chorobowości na przewlekłą chorobę 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).”;
- „Analizę wpływu na budżet płatnika oparto na danych kosztowych pochodzących z analizy ekonomicznej (AE Jardiance PChN 2024), wobec czego występujące tam ograniczenia występują również w niniejszej analizie.”.

#### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

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.

##### Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

##### Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy

Ankietowany przez Agencję ekspert kliniczny (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazał, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają wnioskowane kryteria leczenia empagliflozyną to: ok. 25 000 osób (z eGFR w zakresie od 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz ok. 75 000 osób (pacjenci z eGFR w zakresie od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Jednocześnie ekspert wskazał, iż odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 50%, co sugeruje, iż ok. 50 000 pacjentów będzie kwalifikować się do terapii za pomocą empagliflozyny we wnioskowanym wskazaniu.

##### Horyzont czasowy

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 z wytycznymi AOTMiT.

Jednak należy mieć na uwadze, iż w dłuższym horyzoncie (także zgodnie z wynikami AE Wnioskodawcy) będą uwidaczniane oszczędności wynikające z mniejszych nakładów płatnika publicznego związanych z leczeniem nerkozastępczym.

#### Inne

W ramach oszacowań nie uwzględniono potencjalnych instrumentów dzielenia ryzyka dla dapagliflozyny, co prowadzi do przeszacowania kosztów w scenariuszu istniejącym. Pominięcie wskazanych kosztów nie ma wpływu na oszacowane wartości inkrementalne związane z finansowaniem empagliflozyny w omawianym wskazaniu.

### 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 8) z perspektywy płatnika publicznego w wariantach 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 rozdziale 9.2. AWB Wnioskodawcy.

**Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla poszczególnych wariantów z perspektywy płatnika publicznego**

Wariant	p. NFZ z RSS/ bez RSS	
	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne [mln PLN]</b>		
<b>Analiza podstawowa</b>	33 959 018	38 959 514
AW 1. Minimalna liczebność populacji docelowej	27 167 215	31 167 612
AW 2. Maksymalna liczebność populacji docelowej	<b>40 750 822</b>	<b>46 751 417</b>
AW 3. Równe udziały opakowań Jardiance	33 753 611	38 669 402
	34 972 142	40 390 425
AW 8. Uwzględnienie obecności flozyn i SoC w wykazie D2 (bezpłatnie dla osób 65+)	<b>21 643 716</b>	<b>21 272 532</b>

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

- Wariant powodujący największy wzrost inkrementalnych wydatków NFZ:
  - w I i II roku analizy: przyjęcie maksymalnej liczebności populacji docelowej zarówno w przypadku uwzględnienia RSS jak i bez RSS (40,8 mln PLN i w II roku / 46,8 mln PLN odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS).
- Wariant powodujący największe obniżenie inkrementalnych wydatków NFZ:
  - w I i II roku analizy: uwzględnienie obecności flozyn i SoC w wykazie D2 (bezpłatnie dla osób 65+) zarówno w przypadku uwzględnienia RSS jak i bez RSS (koszty inkrementalne w I roku 21,6 mln PLN i w II roku 21,3 mln PLN odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS – spadek o / 36% w I roku oraz o / 45% w II roku odpowiednio dla wariantu z RSS i bez RSS względem analizy podstawowej).

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 powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

### 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy jest oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u dorosłych pacjentów z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) w zakresie:

- od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii, lub
- od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, podyktowany okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji. Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy [redacted]

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

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] / 34,0 mln PLN w I roku oraz [redacted] / 39,0 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] / 37,6 mln PLN w I roku oraz [redacted] 44,1 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej odpowiednio w wariantcie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wśród ograniczeń AWB należy wskazać na niepewność związaną z oszacowaniem populacji docelowej oraz przyjęty horyzont czasowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż w dłuższym horyzoncie (zgodnie z wynikami AE Wnioskodawcy) uwidaczniane będą oszczędności wynikające z mniejszych nakładów płatnika publicznego związanych z leczeniem nerkozastępczym.

## 7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego 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.eunethta.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/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 04.11.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Jardiance, empagliflozin.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (ZIN 2023 i PBAC 2023), trzy rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (NICE 2023, SMC 2024 i TLV 2023), jedną rekomendację pozytywno-negatywną (HAS 2024) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG w 2023 r.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowanych stricte dotyczących stosowania empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów.

Rekomendacje pozytywne opierały się na porównaniu empagliflozyny z dapagliflozyną. W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami, ograniczenie dotyczyło zdefiniowania populacji docelowej.

W rekomendacji francuskiej HAS 2024 wydano pozytywną rekomendację dla stosowania leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z szacowanym eGFR pomiędzy 20 a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub pomiędzy 45 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ze stosunkiem albumin do kreatyniny w moczu (UACR) ≥ 200 mg/g i leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerem receptora angiotensyny (ARB /sartany) w maksymalnej tolerowanej dawce. Rekomendacja negatywna dotyczyła stosowania empagliflozyny u pozostałych pacjentów zdefiniowanych poprzez wskazanie rejestracyjne.

Niemiecki IQWIG w 2023 r. wskazał na brak dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści względem odpowiedniej terapii porównawczej. G-BA opublikowało pozytywną rekomendację ws. finansowania empagliflozyny w PChN u dorosłych pacjentów.

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 NICE<sup>27</sup>. PHARMAC (Nowa Zelandia) również informuje, iż prowadzona jest ocena leku<sup>28</sup>.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 64. Rekomendacje refundacyjne dla Jardiance (empagliflozyna)**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2024	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b></p> <p>Jardiance (empagliflozyna) jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w ramach NHSScotland.</p> <p>Oceniane wskazanie: u dorosłych w leczeniu przewlekłej choroby nerek.</p> <p>Ograniczenia SMC: do stosowania u pacjentów, u których zoptymalizowano indywidualnie leczenie standardowe (w tym inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny II, chyba że są one przeciwwskazane lub nie są tolerowane), z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• eGFR w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; lub</li> <li>• eGFR w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do &lt; 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz:</li> </ul>

<sup>27</sup> <https://awtc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/empagliflozin-jardiance3/> [data dostępu: 04.11.2024 r.]

<sup>28</sup> <https://connect.pharmac.govt.nz/apptracker/s/application-public/a102P0000BaVPW/p001910> [data dostępu: 04.11.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>o z stosunkiem albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) wynoszącym 22,6 mg/mmol lub więcej; lub</li> <li>o cukrzycą typu 2.</li> </ul> <p>W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek leczenie empagliflozyną dodane do standardowej opieki znacząco zmniejszyło ryzyko pierwszego wystąpienia progresji choroby nerek lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu ze standardowym leczeniem.</p>
HAS 2024	<p>Wnioski Komitetu ds. Przejrzystości: Komitet uważa, że korzyści kliniczne leku Jardiance (empagliflozyna) są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• istotne jedynie jako uzupełnienie standardowej terapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek: <ul style="list-style-type: none"> <li>o z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) pomiędzy 20 a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub pomiędzy 45 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ze stosunkiem albumin do kreatyniny w moczu (UACR) ≥ 200 mg/g;</li> <li>o leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerem receptora angiotensyny (ARB /sartany) w maksymalnej tolerowanej dawce;</li> </ul> </li> <li>• niewystarczające, aby uzasadnić finansowanie ze środków publicznych w świetle dostępnych alternatyw w innych sytuacjach definiowanych przez wskazanie rejestracyjne.</li> </ul> <p>Komitet wydaje następujące opinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>pozytywną opinię</b> o włączeniu leku Jardiance (empagliflozyna) zarówno do listy leków objętych ubezpieczeniem dla pacjentów ambulatoryjnych, jak i do listy leków objętych ubezpieczeniem dla pacjentów hospitalizowanych, zatwierdzonych do stosowania we wskazaniach zdefiniowanych powyżej.</li> <li>• <b>negatywną opinię</b> o włączeniu leku Jardiance (empagliflozyna) zarówno do listy leków objętych ubezpieczeniem dla pacjentów ambulatoryjnych, jak i do listy leków objętych ubezpieczeniem dla pacjentów hospitalizowanych, zatwierdzonych do stosowania w innych sytuacjach objętych wskazaniem rejestracyjnym.</li> </ul>
NICE 2023	<p><b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem.</b> Empagliflozynę zaleca się jako opcję leczenia przewlekłej choroby nerek (PChN) u osób dorosłych, wyłącznie w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jest to leczenie uzupełniające do zoptymalizowanej standardowej opieki obejmującej najwyższą tolerowaną dawkę dopuszczoną do obrotu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerów receptora angiotensyny (ARB), chyba że istnieją przeciwwskazania do ich stosowania, oraz</li> <li>• pacjent posiada szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego: <ul style="list-style-type: none"> <li>o w zakresie od ≥ 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do &lt; 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub</li> <li>o w zakresie od ≥ 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do &lt; 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (uACR) wynoszący 22,6 mg/mmol lub więcej lub</li> <li>- cukrzycę typu 2.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>Jeśli pacjenci z omawianą jednostką chorobową i ich lekarze uważają empagliflozynę za jedną z wielu odpowiednich metod leczenia (w tym dapagliflozynę), po omówieniu zalet i wad wszystkich opcji należy wybrać najtańszą. Należy wziąć pod uwagę koszty podawania, dawkowanie, cenę za dawkę i ustalenia handlowe.</p> <p>Niniejsze zalecenie nie ma na celu wpływanie na leczenie empagliflozyną, które zostało rozpoczęte w ramach NHS przed opublikowaniem niniejszych wytycznych. Osoby, które otrzymują leczenie poza niniejszym zaleceniem, mogą kontynuować je bez zmiany ustaleń dotyczących finansowania obowiązujących przed opublikowaniem niniejszych wytycznych, dopóki osoby te i ich lekarz z NHS nie uznają za stosowne przerwania leczenia.</p>
IQWiG 2023	<p>Ocena korzyści dotyczyła następującego obszaru zastosowania: <u>Wskazanie:</u> Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek. <u>Odpowiednia terapia porównawcza:</u> Zoptymalizowana standardowa terapia w leczeniu przewlekłej niewydolności nerek, uwzględniająca chorobę podstawową i często występujące choroby współistniejące (takie jak cukrzyca, nadciśnienie, dyslipoproteinemia i niedokrwistość). <u>Prawdopodobieństwo i zakres dodatkowej korzyści:</u> Dodatkowa korzyść nie została udowodniona. O dodatkowej korzyści ostatecznie decyduje G-BA. G-BA wydało pozytywną opinię na temat finansowania empagliflozyny w powyższym wskazaniu<sup>29</sup>.</p>
ZIN 2023	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b> Holenderski Instytut Opieki Zdrowotnej rekomenduje Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu rozszerzenie warunków refundacji empagliflozyny (Jardiance) dla dorosłych pacjentów z przewlekłym uszkodzeniem nerek. Empagliflozyna jest już objęta Systemem Refundacji Leków (GVS) dla niektórych pacjentów z cukrzycą lub niewydolnością serca. Jako komparator uwzględniono dapagliflozynę. Dapagliflozyna została wcześniej oceniona przez instytut w tym samym wskazaniu i obecnie jest refundowana.</p>

<sup>29</sup> [https://www.iqwig.de/download/a23-78\\_empagliflozin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-78_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) [data dostępu: 05.11.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2023</b>	<p><b>Rekomendacja pozytywna.</b> PBAC zalecił rozszerzenie listy leków finansowanych ze środków publicznych dla empagliflozyny w leczeniu przewlekłej choroby nerek, jako dodatek do standardowej opieki, dla pacjentów z eGFR <math>\geq 25</math> do <math>\leq 75</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i UACR <math>\geq 200</math> do <math>\leq 5000</math> mg/g. Rekomendacja PBAC opierała się na ocenie, iż efektywność kosztowa empagliflozyny byłaby akceptowalna, gdyby cena leku była zrównana (na podstawie analizy minimalizacji kosztów) z dapagliflozyną.</p>
<b>TLV 2023</b>	<p><b>Pozytywna z ograniczeniami.</b> TLV ocenia, że kryteria określone w art. 15 ustawy o świadczeniach są spełnione w przypadku zastosowanej ceny tylko wtedy, gdy dotacja jest połączona z ograniczeniami i warunkami zgodnie z art. 11 ustawy o świadczeniach. Dlatego wniosek musi zostać zatwierdzony z następującymi ograniczeniami i warunkami: Finansowany w leczeniu osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek jako uzupełnienie leczenia blokady RAAS lub gdy leczenie blokadą RAAS jest nieodpowiednie. Firma ma obowiązek wyraźnie informować o powyższym ograniczeniu we wszystkich swoich informacjach marketingowych i innych informacjach o leku.</p>

**G-BA** – Gemeinsamer Bundesausschuss; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** – Scottish Medicines Consortium; **TLV** – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; **ZIN** – Zorginstituut Nederland.



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

Nie dotyczy.

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanej technologii Jardiance (empagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 30 tabl.) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■
<b>Rumunia</b>	■	■	■
<b>Słowacja</b>	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 08.11.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Jardiance

**Tabela 66. Warunki finansowania wnioskowanej technologii Jardiance (empagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 14 tabl.) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■
<b>Rumunia</b>	■	■	■
<b>Słowacja</b>	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 08.11.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Jardiance

**Tabela 67. Warunki finansowania wnioskowanej technologii Jardiance(empagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 28 tabl.) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■
Cypr	■	■	■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Czechy	■		■
Dania	■		■
<b>Estonia</b>	■		■
Finlandia	■		■
Francja	■		■
<b>Grecja</b>	■		■
Hiszpania	■		■
Holandia	■		■
Irlandia	■		■
Islandia	■		■
Liechtenstein	■		■
<b>Litwa</b>	■		■
Luksemburg	■		■
<b>Łotwa</b>	■		■
Malta	■		■
Niemcy	■		■
Norwegia	■		■
<b>Portugalia</b>	■		■
<b>Rumunia</b>	■		■
<b>Słowacja</b>	■		■
Słowenia	■		■
Szwajcaria	■		■
Szwecja	■		■
<b>Węgry</b>	■		■
Włochy	■		■

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 08.11.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Jardiance

**Tabela 68. Warunki finansowania wnioskowanej technologii Jardiance (empagliflozyna, tabletki powlekane, 10 mg, 60 tabl.) ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■		■
Belgia	■		■
Bułgaria	■		■
<b>Chorwacja</b>	■		■
Cypr	■		■
Czechy	■		■
Dania	■		■
<b>Estonia</b>	■		■
Finlandia	■		■
Francja	■		■

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
<b>Grecja</b>	■		
Hiszpania	■		
Holandia	■		
Irlandia	■		
Islandia	■		
Liechtenstein	■		
<b>Litwa</b>	■		
Luksemburg	■		
<b>Łotwa</b>	■		
Malta	■		
Niemcy	■		
Norwegia	■		
<b>Portugalia</b>	■		
<b>Rumunia</b>	■		
<b>Słowacja</b>	■		
Słowenia	■		
Szwajcaria	■		
Szwecja	■		
<b>Węgry</b>	■		
Włochy	■		

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 08.11.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Jardiance

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 26.09.2024 r., znak PLR.4500.3314.2024.2.ELA, PLR.4500.3315.2024.2.ELA, PLR.4500.3320.2024.2.ELA, PLR.4500.3310.2024.2.ELA (data wpływu do AOTMiT 26.09.2024 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 60 szt., GTIN: 05909991138523;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 28 szt., GTIN: 05909991138509;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 14 szt., GTIN: 05909991138493;
- Jardiance, Empagliflozinum, tabl. powlekane, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05909991138516;

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  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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-śródmiąższowe 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 śródmiąższowej, co powoduje upośledzenie czynności nerek. W miarę postępu PNN gromadzą się we krwi tzw. toksyny mocznicowe, głównie drobno- i średniocząsteczkowe 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- $\alpha$ -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 (wyrażony jako wskaźnik albumina/kreatynina). Główne przyczyny zgonu: powikłania sercowo-naczyniowe i zakażenia.

### Alternatywne technologie medyczne

Przyjęty komparator: **kontynuacja dotychczasowej terapii standardowej (SoC)** stanowi procedurę medyczną finansowaną ze środków publicznych w omawianej populacji pacjentów. Należy mieć na uwadze komentarz dot. finansowania dapagliflozyny przedstawiony w rozdz. 3.5 Refundowane technologie medyczne.

Warto zwrócić uwagę, iż pacjenci w Polsce w ramach intensyfikacji leczenia w PChN stosują (ze 100% odpłatnością) lek Forxiga (dapagliflozyna, prezentacja leku po 30 tabl. w opakowaniu). Należy także mieć na uwadze zarejestrowanie szeregu odpowiedników leku Forxiga i Jardiance<sup>30</sup>, co umożliwi w przyszłości szerszej liczbie pacjentów z PChN dostęp do terapii flozynami.

Ankietowany w toku pracy nad AWA ekspert kliniczny prof. dr hab. med. Oktawia Mazanowska Konsultant Wojewódzka w dz. nefrologii wskazała, iż są w Polsce pacjenci, niespełniający zasad refundacji, np. z eGFR >60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, z albuminurią lub białkomoczem, kupujący flozyny z odpłatnością 100% (nie określono skali zjawiska – przyp. Analityka Agencji).

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi celem leczenia PChN jest: redukcja ryzyka progresji PChN oraz powikłań, w tym hospitalizacji; prawidłowe leczenie chorób współistniejących oraz utrzymanie jakości życia, funkcjonowania społecznego i możliwości podejmowania pracy.

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),

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 refundacyjnym.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono 11 publikacji opisujących następujące dwa badania pierwotne:

- EMPA-KIDNEY (7 publikacje, EMPA vs placebo);
- EMPA-REG RENAL (1 publikacja, EMPA vs placebo).

#### Wyniki analizy skuteczności - Badanie EMPA-KIDNEY

Analiza pierwszorzędowego 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 pierwszorzędowego 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

<sup>30</sup> <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> [data dostępu: 08.11.2024 r.]

lub przeszczep nerki), trwałego spadku eGFR do poniżej 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup> lub zgonu z przyczyn nerkowych (bez uwzględnienia trwałego spadku wartości eGFR o ≥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 m<sup>2</sup> (3,5% vs 5,1%; HR=0,69 [95% CI: 0,54; 0,87], [redacted] – zmniejszenie ryzyka o 31%);
- trwałego spadku wartości eGFR o ≥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]).

#### 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 nieznane (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).

#### Ograniczenia analizy klinicznej

Nie wykazano wpływu stosowania empagliflozyny na przeżycie całkowite. Uwzględnione dane dot. jakości życia nie są wystarczające do określenia wpływu terapii za pomocą empagliflozyny na powyższy punkt końcowy w omawianej populacji pacjentów.



Populacja włączona do badania EMPA-KIDNEY była węższa od populacji wnioskowanej. Populacja wnioskowana obejmuje dodatkowo pacjentów z  $eGFR \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią lub białkomoczem. Do badania nie włączono pacjentów z  $eGFR$  w zakresie od 45 do poniżej 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i albuminurią uACR w zakresie od 30 do  $<200$  mg/g. Są to pacjenci o mniejszym ryzyku następstw klinicznych w przebiegu PChN. Wskazana subpopulacja pacjentów została włączona do badania EMPA-REG RENAL.

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 m<sup>2</sup> w momencie skriningu. W rzeczywistej praktyce pacjenci ci będą mogli rozpoczynać terapię empagliflozyną w ramach wnioskowanej populacji.

### 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 oraz  $eGFR$  w zakresie zgodnym z wnioskiem refundacyjnym.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawcy porównano stosowanie EMPA+SoC vs SoC w 50-letnim horyzoncie czasowy, tożsamym z horyzontem dożywoć.

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest [redacted] i skuteczniejsze z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w wariancie z uwzględnieniem RSS (EMPA+SoC [redacted]).

Zgodnie z oszacowaniami CUA Wnioskodawcy stosowanie EMPA+SoC w miejsce SoC jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej w wariancie bez uwzględnienia RSS (EMPA+SoC jest technologią dominującą).

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.**

Struktura przedłożonego modelu nie odpowiada w pełni ścieżce leczenia pacjentów z PChN w Polsce. W przypadku pacjentów włączanych do modelu z  $eGFR$  od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ora albuminurią lub białkomoczem ( $ACR \geq 30$  mg/g) i leczonych SoC nie uwzględniono możliwości leczenia flozynami przy spadku wartości  $eGFR$  poniżej 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (zgodnie z zapisami obwieszczenia MZ flozyny są finansowane u dorosłych pacjentów z PChN z  $eGFR < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, albuminurią lub białkomoczem oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii).

Wyniki dodatkowej analizy z uwzględnieniem korekty charakterystyki wejściowej pacjentów w modelu są spójne z analizą podstawową Wnioskodawcy z uwzględnieniem RSS (z wyjątkiem wyników dla podgrupy nr 2 z perspektywy wspólnej – [redacted]).

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest niepewność wynikająca z modelowania wyników badania EMPA-KIDNEY poza horyzont badania klinicznego.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy jest oszacowanie wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ) w przypadku wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek (PChN) u dorosłych pacjentów z współczynnikiem przesączania kłębuszkowego ( $eGFR$ ) w zakresie zgodnym z wnioskiem refundacyjnym.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, podyktowany okresem obowiązywania pierwszej decyzji o refundacji. Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy [redacted].

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

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [redacted] / 34,0 mln PLN w I roku oraz [redacted] / 39,0 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy NFZ odpowiednio w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS;

- będzie związane ze wzrostem nakładów w wysokości [ ] / 37,6 mln PLN w I roku oraz [ ] 44,1 mln PLN w II roku obowiązywania decyzji refundacyjnej z perspektywy wspólnej odpowiednio w wariantach z uwzględnieniem RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Wśród ograniczeń AWB należy wskazać na niepewność związaną z oszacowaniem populacji docelowej oraz przyjęty horyzont czasowy. Jednak należy mieć na uwadze, iż w dłuższym horyzoncie (zgodnie z wynikami AE Wnioskodawcy) uwidaczniane będą oszczędności wynikające z mniejszych nakładów płatnika publicznego związanych z leczeniem nerkozastępczym.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje pozytywne (ZIN 2023 i PBAC 2023), trzy rekomendacje pozytywne z ograniczeniami (NICE 2023, SMC 2024 i TLV 2023), jedną rekomendację pozytywno-negatywną (HAS 2024) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG w 2023 r.

Nie odnaleziono rekomendacji finansowanych stricte dotyczących stosowania empagliflozyny we wnioskowanej populacji pacjentów.

Rekomendacje pozytywne opierały się na porównaniu empagliflozyny z dapagliflozyną. W rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniami, ograniczenie dotyczyło zdefiniowania populacji docelowej.

W rekomendacji francuskiej HAS 2024 wydano pozytywną rekomendację dla stosowania leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z szacowanym eGFR pomiędzy 20 a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> lub pomiędzy 45 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ze stosunkiem albumin do kreatyniny w moczu (UACR)  $\geq$  200 mg/g i leczonych inhibitorem konwertazy angiotensyny (ACE) lub blokerem receptora angiotensyny (ARB /sartany) w maksymalnej tolerowanej dawce. Rekomendacja negatywna dotyczyła stosowania empagliflozyny u pozostałych pacjentów zdefiniowanych poprzez wskazanie rejestracyjne.

Niemiecki IQWiG w 2023 r. wskazał na brak dowodów potwierdzających dodatkowe korzyści względem odpowiedniej terapii porównawczej. G-BA opublikowało pozytywną rekomendację ws. finansowania empagliflozyny w PChN u dorosłych pacjentów.

## 11. 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 69. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej</b>		
<p>Analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, art. 25a pkt 14 lit. a i art. 26 pkt 2 lit. h ustawy, nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W APD Wnioskodawcy nie przedstawiono charakterystyki technologii opcjonalnych. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. W opinii Agencji pacjenci z populacji wnioskowanej w przypadku intensyfikacji leczenia stosują także ze 100% odpłatnością lek Forxiga (prezentacja leku po 30 tabl. w opakowaniu). Należy także mieć na uwadze zarejestrowanie2 szeregu odpowiedników leku Forxiga, co umożliwi szerszej liczbie pacjentów z PChN dostęp do terapii dapagliflozyną.</p>	NIE	W APD Wnioskodawcy nie przedstawiono opisu wskazanych technologii opcjonalnych.
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza wrażliwości nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych 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-żyteczności 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>	NIE	Wnioskodawca wskazał, (...) że ze względu na dużą liczbę danych tabela zbiorcza uwzględniająca wszystkie wskazane wartości byłaby nieczytelna, w związku z czym odpowiednie wyniki przedstawiono jedynie w modelu elektronicznym. Uwaga ma charakter formalny.
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<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 z wytycznymi AOTMiT.</p>	NIE	Szczegółowy komentarz przedstawiono w rozdz. 6.3.1. „Ocena modelu Wnioskodawcy”

## 12. Źródła

### Badania pierwotne

- 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.
- 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.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2204233> [dostęp: 19.11.2024 r.]
- Herrington 2024 abstrakt** EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, Staplin N, Agrawal N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, Judge P, Zhu D, Dayanandan R, Arimoto R, Mayne KJ, Ng SYA, Sammons E, 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 DZI, Maggioni AP, Pontremoli R, Deo R, Goto S, Rossello X, Tuttle KR, Steubl D, Massey D, Brueckmann M, Landray MJ, Baigent C, Haynes R. Long-Term Effects of Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2024 Oct 25;10.1056/NEJMoa2409183.  
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7616743/pdf/EMS199024.pdf> [dostęp: 22.11.2024 r.]  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2409183> [dostęp: 22.11.2024 r.]

### 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.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36507634/> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- 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.  
<https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CJIR.0000000000000920> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- 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.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30753708/> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37622663/> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- HAS 2024** Haute Autorité de Santé. Empagliflozin JARDIANCE 10 mg film-coated tablets. Indication extension. Original French opinion adopted by the Transparency Committee on 31 January 2024  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/jardiance\\_31012024\\_summary\\_ct20533.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-05/jardiance_31012024_summary_ct20533.pdf)  
[Data dostępu: 06.11.2024 r.]
- IQWiG 2023** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Empagliflozin (Niereninsuffizienz) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A23-78 Version: 1.0 Stand: 30.10.2023 IQWiG-Berichte Nr. 1670.  
[https://www.iqwig.de/download/a23-78\\_empagliflozin\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-78_empagliflozin_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf)  
[Data dostępu: 05.11.2024 r.]
- KDIGO 2020** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease (2020) vol. 98, S1–S115. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2021/07/KDIGO-2020-Diabetes-in-CKD-GL.pdf> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- KDIGO 2022** Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care* 2022;45:3075–3090.  
<https://diabetesjournals.org/care/article/45/12/3075/147614/Diabetes-Management-in-Chronic-Kidney-Disease-A> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- KDIGO 2024** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2024) vol. 105, S117-S314. <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2024/03/KDIGO-2024-CKD-Guideline.pdf> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- NICE 2021** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Last updated: 24 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173> [dostęp: 06.11.2024 r.]
- NICE 2023** National Institute for Health and Care Excellence. Empagliflozin for treating chronic kidney disease. Technology appraisal guidance. Published: 20 December 2023  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta942/resources/empagliflozin-for-treating-chronic-kidney-disease-pdf-82615665176773> [Data dostępu: 05.11.2024 r.]
- PBAC 2023** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. EMPAGLIFLOZIN, Tablet 10 mg, Jardiance®, Boehringer Ingelheim Pty Ltd. Public Summary Document - November 2023 PBAC Meeting  
<https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/empagliflozin-psd-nov-2023.pdf>  
[Data dostępu: 06.11.2024 r.]

<b>PTN 2020</b>	Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska AM, Mazanowska O, Maziarska K, Więcek A, Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek, Forum Nefrologiczne, vol. 12, no. 1, 2019, pp. 51-64 <a href="https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcc40c492bac921346c3a12/">https://publicum.umed.lodz.pl/info/article/AML91de1452fcc40c492bac921346c3a12/</a> [dostęp: 06.11.2024 r.]
<b>PTN 2023</b>	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. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629226/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37629226/</a> [dostęp: 06.11.2024 r.]
<b>PTN 2024</b>	Wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie nefrologii, konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz prezesa Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej choroby nerek w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 19 lipca 2024 r. <a href="https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2024/10/Wytyczne-KK-dot.-PChN-w-opiece-koordynowanej-w-POZ.pdf">https://ptmr.info.pl/wp-content/uploads/2024/10/Wytyczne-KK-dot.-PChN-w-opiece-koordynowanej-w-POZ.pdf</a> [dostęp: 06.11.2024 r.]
<b>SMC 2024</b>	Scottish Medicines Consortium. SMC2642. empagliflozin film-coated tablets (Jardiance). Published 08 July 2024. <a href="https://scottishmedicines.org.uk/media/8466/empagliflozin-jardiance-final-june-2024-amended-240624-for-website.pdf">https://scottishmedicines.org.uk/media/8466/empagliflozin-jardiance-final-june-2024-amended-240624-for-website.pdf</a> [Data dostępu: 05.11.2024 r.]
<b>TLV 2023</b>	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. BESLUT. Datum 2023-12-14. Vår beteckning 2359/2023. <a href="https://www.tlv.se/download/18_d69295a18c629b976611f02/1702637451559/bes231214_jardiance_2359-2023.pdf">https://www.tlv.se/download/18_d69295a18c629b976611f02/1702637451559/bes231214_jardiance_2359-2023.pdf</a> [Data dostępu: 06.11.2024 r.]
<b>UKKA 2023</b>	UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT2) Inhibition in Adults with Kidney Disease. Final version: 13 April 2023. <a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37880609/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37880609/</a> [dostęp: 06.11.2024 r.]
<b>ZIN 2024</b>	Zorginstituut Nederland. Briefrapport uitbreiding indicatie empagliflozine (Jardiance). Datum 7 december 2023. <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/07/gvs-advies-empagliflozine-jardiance-uitbreiding-bijlage-2-voorwaarden-voor-chronische-nierschade">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/12/07/gvs-advies-empagliflozine-jardiance-uitbreiding-bijlage-2-voorwaarden-voor-chronische-nierschade</a> [Data dostępu: 06.11.2024 r.]

### Pozostałe publikacje

<b>AWA OT.423.0.20.2023</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Jardiance (empagliflozyna) we wskazaniu: Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z: eGFR w zakresie od $\geq 20$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie od $\geq 45$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> do < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> oraz albuminurią lub białkomoczem, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniem do stosowania takiej terapii. Analiza weryfikacyjna. <a href="https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/116/AWA/116_AWA_OT.423.0.20.2023_Jardiance_09.11.2023_BIP_w_poprawiona_REOPTR.pdf">https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/116/AWA/116_AWA_OT.423.0.20.2023_Jardiance_09.11.2023_BIP_w_poprawiona_REOPTR.pdf</a> [dostęp: 05.11.2024 r.]
<b>ChPL Jardiance</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Jardiance. Data ostatniej aktualizacji: 18.08.2024 r. <a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pl.pdf</a> [dostęp: 18.11.2024 r.]
<b>Klasyfikacja ICD-10 2019</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10., wersja online dostępna pod adresem: <a href="https://icd.who.int/browse10/2019/en">https://icd.who.int/browse10/2019/en</a> [dostęp: 05.11.2024 r.]
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 września 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r.

## 13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- Załącznik 2. Analiza kliniczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet płatnika. Jardiance (empagliflozyna) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych pacjentów z eGFR w zakresie od  $\geq 20$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stosujących leczenie oparte na ACEi/ARB co najmniej 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do stosowania takiej terapii lub eGFR w zakresie  $\geq 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> do  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 2024.
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Jardiance.